



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Mosquitos y cambio climático, las enfermedades
infecciosas que vienen

Mosquitoes and climate change, the infectious diseases to
come

Autor/a: Fernando Márquez Soto

Director/es: Félix Javier Sangari García

Santander, junio, 2021

ÍNDICE

1 Resumen – Abstract	3
2 Introducción	4
2.1 Vectores y cambio climático	4
2.2 Mosquitos	6
3 Objetivos	13
4 Metodología	13
5 Enfermedades transmitidas por mosquitos	14
5.1 Paludismo	14
5.2 Chikungunya	17
5.3 Dengue	19
5.4 Zika	20
5.5 Virus del Nilo Occidental	21
5.6 Fiebre amarilla	22
6 Factores implicados en la expansión de <i>Culicidae</i>	23
6.1 <i>Anopheles</i> y la Malaria.....	27
6.2 <i>Aedes</i>	33
6.3 <i>Culex</i>	40
7 Métodos contra las enfermedades transmitidas por mosquitos	42
7.1 Vacunas	42
7.2 Otras estrategias de control vectorial	46
8 Conclusiones	49
9 Bibliografía	50
10 Agradecimientos.....	56

1. RESUMEN - ABSTRACT

Resumen

Los mosquitos hembra son vectores de múltiples enfermedades ya que para nutrirse necesitan ingerir sangre humana o animal, pudiendo adquirir microorganismos patógenos a partir de un portador infectado y posteriormente transmitirlos mediante su picadura. Los vectores más relevantes son los de los géneros *Anopheles*, *Aedes* (*A. aegypti* y *A. albopictus*) y *Culex*, siendo transmisores de enfermedades como el paludismo, zika, dengue, fiebre del Nilo Occidental, fiebre Chikungunya y fiebre amarilla. Estas patologías tienen un cuadro médico muy variable, pudiendo ser tanto asintomáticas como letales.

Como consecuencia del cambio climático, el área de distribución de los distintos mosquitos está incrementándose, proceso multifactorial donde no solo influye el incremento de la temperatura si no también aspectos como la pluviosidad, urbanización, deforestación, sistemas sanitarios, medidas epidemiológicas etc. Además, la expansión no es homogénea entre especies ya que están limitadas por su límite térmico superior. Por tanto, realizar predicciones respecto a la distribución de estos vectores es complejo ya que no existen modelos predictivos que incluyan todas las variables.

Debido al incremento de estos vectores y a su relevancia médica, están desarrollándose nuevas estrategias de control vectorial, tales como nuevas vacunas, terapia genética y el uso de bacterias cómplices como la *Wolbachia*.

Abstract

Female mosquitoes are vectors of multiple diseases since to feed they need to ingest human or animal blood, being able to acquire pathogen microorganisms from an infected carrier and subsequently transmit it through their bite. The most relevant vectors are those of the *Anopheles*, *Aedes* (*A. aegypti* and *A. albopictus* species) and *Culex* genera, which transmit diseases such as malaria, zika, dengue, West Nile fever, chikungunya fever and yellow fever. These pathologies have a highly variable medical picture and can be both asymptomatic or lethal.

As a consequence of climate change, the area of distribution of mosquitoes is increasing, multifactorial process influenced not only by the increase in temperature but also by aspects such as rainfall, urbanization, deforestation, sanitary systems or epidemiological measures. Furthermore, the expansion is not homogeneous among species as they are limited by their upper thermal limit. Therefore, making predictions regarding the distribution of these vectors is complex as there are no predictive models that include all the variables.

Due to the increase of these vectors and their medical relevance, new vector control strategies are being developed, such as new vaccines, gene therapy and the use of accomplice bacterias such as *Wolbachia*.

2. INTRODUCCIÓN

2.1) VECTORES Y CAMBIO CLIMÁTICO

Un vector es todo animal que pueda ser portador de un agente infeccioso, siendo un riesgo para la salud. La mayoría de esos vectores son artrópodos, los cuales son animales ectotérmicos (lo que conocemos como animales de sangre fría), por lo que dependen de forma directa de la temperatura ambiente.

Dentro del grupo de los artrópodos, y siempre hablando de vectores, destacan los insectos hematófagos, entre los que se encuentran los mosquitos, sobre los que versará el presente trabajo.

Estos vectores adquieren los microorganismos al ingerir la sangre de un portador infectado, el cual puede ser un animal o un humano. El tiempo que transcurre desde que el mosquito ingiere al patógeno hasta que el mosquito es infeccioso, se llama periodo de incubación extrínseco, y dura entre 2 y 4 días, aunque depende de factores como la especie del mosquito, microorganismo e incluso del clima.⁽¹⁾

Las enfermedades transmitidas por mosquitos están aumentando en incidencia y en distribución, tanto porque surgen en lugares donde no había dicho vector, como porque están reemergiendo tras haber sido erradicadas anteriormente. Casi la mitad de la población mundial está en riesgo por este tipo de infecciones.

Respecto al cambio climático, podemos clasificar sus causas en dos grupos:⁽²⁾

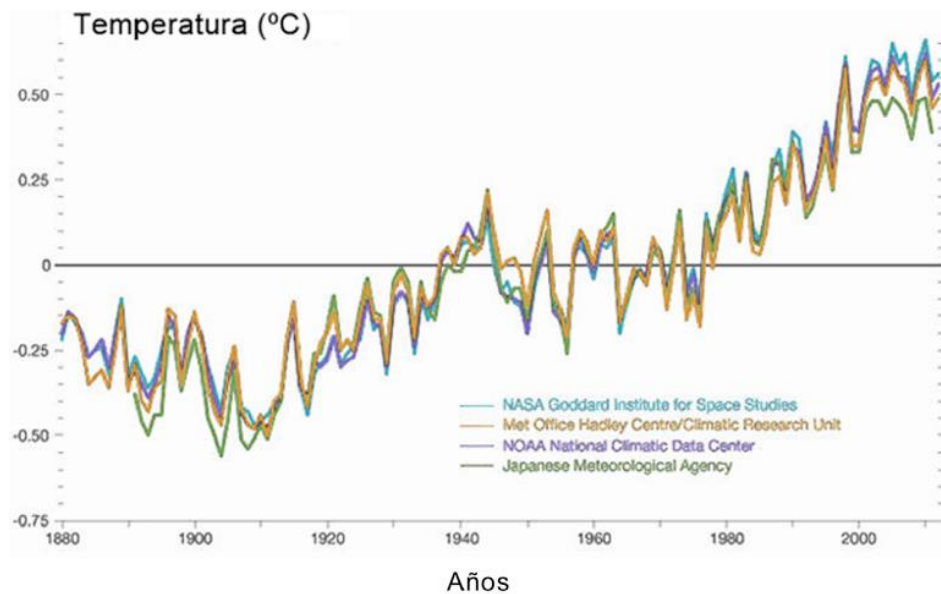
- Procesos naturales: Variaciones en la energía solar absorbida, aerosoles residuales de erupciones volcánicas, procesos biológicos, circulación oceánica etc.
- Procesos antropogénicos: Incluye a todos los cambios ambientales asociados a actividades humanas. Se debe principalmente a la emisión de gases de efecto invernadero tales como el dióxido de carbono, metano y óxido nitroso, los cuales atrapan el calor en la atmósfera. La contribución de los efectos antropogénicos al cambio climático es más alta que la de los procesos naturales.

El incremento de la temperatura media anual de la tierra se define como calentamiento global. Entre los años 1880 y 2010 existe una tendencia lineal de calentamiento promedio de 0,85 grados (gráfica 1).⁽²⁾

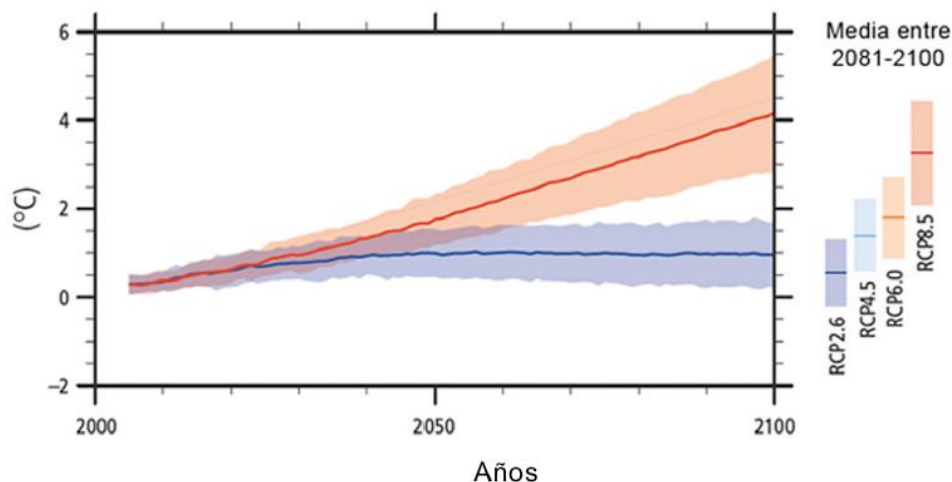
Se han desarrollado modelos predictivos sobre el cambio climático y temperatura terrestre que incluyen variables como los gases de efecto invernadero y patrones del uso de la tierra. Según la cantidad emitida de gases de efecto invernadero, tendremos diferentes escenarios climáticos. Según estos modelos, se prevé que para finales del siglo XXI la temperatura se incrementara entre 1,5 y 2 grados

Las potenciales concentraciones futuras de gases de efecto invernadero se estiman utilizando modelos llamados “rutas de concentración representativa” (RCPs). A mayor RCP mayor concentración de gases, y viceversa. Es decir, a

mayores RCP habrá peores escenarios climáticos, existiendo un mayor incremento de la temperatura terrestre (gráfica 2).⁽²⁾



Gráfica 1: Variación de la temperatura promedio global entre 1880 y 2010. Cada una de las distintas curvas representa los datos generados por un grupo de investigación distinto.⁽²⁾



Gráfica 2: Proyección del cambio climático en la temperatura global promedio para el periodo 2081-2100.⁽²⁾

El cambio climático influye en la distribución temporal y espacial de los vectores, patógenos, huéspedes y reservorios. El aumento de las temperaturas y cambio de las precipitaciones permite que los mosquitos se expandan a nuevas zonas. Tres cuartas partes de las especies descritas viven en áreas tropicales y subtropicales donde el clima cálido y húmedo favorece el rápido desarrollo y la supervivencia del adulto. Pero debido al cambio medioambiental y las múltiples adaptaciones de los mosquitos, están llegando a zonas templadas del planeta, como lo es Europa.⁽³⁾

Durante muchos años la investigación se ha centrado en la correlación de estos vectores con los efectos del cambio climático y el incremento de la temperatura, pero el aumento de enfermedades transmitidas por mosquitos es un suceso multifactorial, en el que intervienen factores tales como el uso de la tierra, el grado y tipo de urbanización, las precipitaciones etc. Profundizaremos sobre estos conceptos, sus interrelaciones y consecuencias.⁽⁴⁾

2.2) MOSQUITOS

Los dípteros son el orden más amplio de insectos voladores. Todos los dípteros tienen un par de alas y una boca adaptada para perforar la piel y poder succionar la sangre en el caso de las hembras (hematófagos), ya que necesitan proteínas de la sangre para un correcto desarrollo de los huevos. Su característica más importante de cara a la medicina es su capacidad de actuar como vector biológico de diversas enfermedades (tabla 1).⁽¹⁾

Entre los dípteros hematófagos se incluyen varias familias, como los flebótomos, moscas negras y **culícidos** (*Culcidae*). Los culícidos son lo que conocemos coloquialmente como **mosquitos**. Las 2 principales subfamilias de mosquitos son:⁽¹⁾

- *Anophelinae*: Se encuentra el género **Anopheles**
- *Culicinae*: Destacan las especies **Aedes aegypti**, **Aedes albopictus** y el género **Culex**.

Enfermedad	Vector predominante
Malaria	<i>Anopheles</i>
Dengue	<i>Aedes</i>
Chikungunya	<i>Aedes</i>
Zika	<i>Aedes</i>
Fiebre amarilla	<i>Aedes</i>
Filariasis linfática	<i>Aedes</i>
Encefalitis japonesa	<i>Culex</i>
Fiebre del Nilo Occidental	<i>Culex</i>

Tabla 1: Principales enfermedades transmitidas por mosquitos ⁽¹⁾

2.2.1) Ciclo biológico de los mosquitos⁽⁵⁾

Son insectos que necesitan encontrarse cerca de sistemas acuáticos estancos ya que es el lugar donde crían. Son holometábolos, es decir, con metamorfosis completa, pasando por 4 estadios consecutivos (figura 1):

1. **Huevo:** El número de huevos oscila entre 50 y 200, habiendo variaciones entre especies y según las condiciones ambientales. La puesta suele ser 2 días tras la ingesta de sangre. Se clasifican en 2 grupos:
 - a. Especies que depositan los huevos en la superficie del agua: Bien de forma individual o en navículas. Suelen hibernar como adultos o como larvas. Son los géneros *Culex* y *Anopheles*.
 - b. Especies que depositan los huevos justo por encima de la línea del agua, por ejemplo en la pared de un cubo de agua. Solo este tipo de huevos pueden resistir la desecación, ya que son capaces de sobrevivir sin agua largos periodos de tiempo. Además, estas especies suelen hibernar en fase de huevo. Corresponde al género *Aedes*.
2. **Larva:** Aparecen tras la eclosión del huevo. Muchas especies tienen un tubo o sifón que les permite respirar el aire de fuera del agua. Se alimentan de algas, protozoos y residuos orgánicos.
3. **Pupa:** En este estadio no se alimentan, sino que está teniendo lugar la metamorfosis de larva acuática para llegar a ser adulto.
4. **Mosquito adulto:** Sale del agua, pudiendo iniciar otro ciclo biológico.

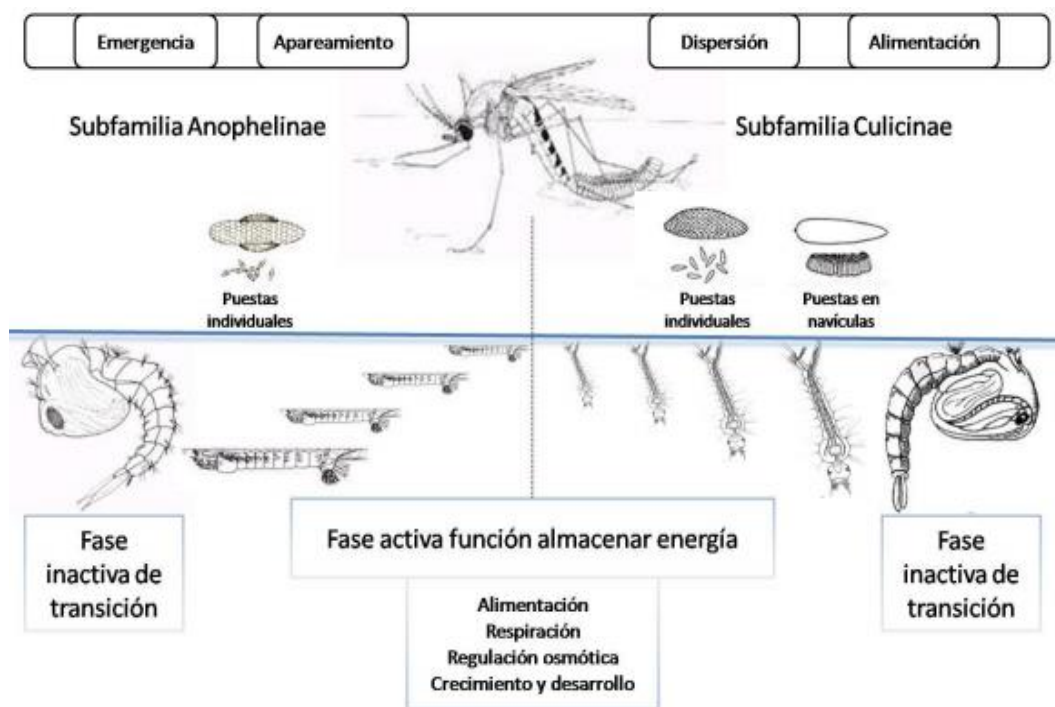


Figura 1: Ciclo biológico de los mosquitos ⁽⁵⁾

La duración total del ciclo en óptimas condiciones varía según la especie, pero se tarda en completarse entre una y tres semanas. El ciclo biológico se acelera con la temperatura, por lo cual el cambio climático fomenta una mayor velocidad de proliferación de mosquitos.

Se ha visto que existe una posible transmisión vertical en el caso del del virus del dengue, es decir, los nuevos mosquitos nacen ya infectados, lo cual si fuese cierto sería un hecho muy difícil de controlar y eliminar. ⁽⁶⁾

2.2.2) Aedes

Género frecuente en todo el mundo, destacando en áreas tropicales y subtropicales. Dentro de este género hay múltiples especies, destacando *A. aegypti* y *A. albopictus* (mosquito tigre) ⁽¹⁾

Aedes aegypti

Se trata de un mosquito de pequeño tamaño (5-10mm), de color negro-marronáceo con rayas blancas en las patas y unas bandas características en el tórax en forma de lira (figura 2). Viven sobre 40 días, pero si las condiciones son óptimas pueden vivir incluso 120. En caso de adquirir un arbovirus tras picar a un vertebrado, son infectantes toda su vida, siendo el periodo de incubación extrínseco de 8-12 días. ^(7,8)

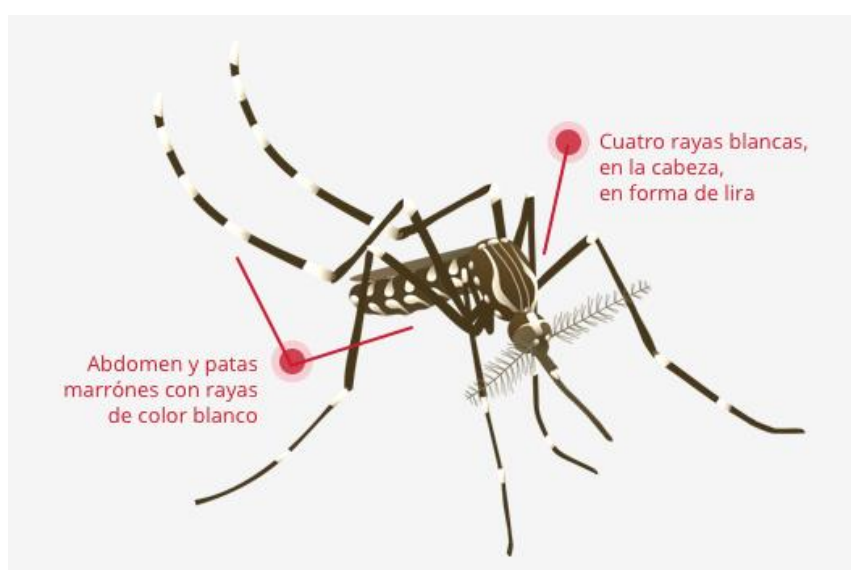


Figura 2: *Aedes aegypti* ⁽⁹⁾

A pesar de que no puedan moverse lejos, sus huevos resisten la desecación ya que no se depositan directamente en el agua, permitiendo su transporte a grandes distancias, siendo uno de los mecanismos del aumento de la distribución global. El hecho de que los huevos sean resistentes permite la reinfestación, ya que aunque eliminemos los mosquitos adultos y larvas, cuando estos huevos vuelvan a mojarse eclosionarán, dificultando mucho la erradicación de esta especie.

Aunque sus huevos son resistentes a la desecación, no tienen la capacidad de entrar en diapausa en invierno (como si lo es capaz la especie *A. albopictus*), lo cual le dificulta sobrevivir inviernos fríos. Esto justifica que en España podamos verlo sobre todo en zonas mediterránea, ya que ahí no necesita hibernar. Algunos autores afirman que sí que pueden entrar en una diapausa en su forma huevo, pero no es muy efectiva ni comparable como lo hace el *A. albopictus*.

Esta especie vive en hábitats urbanos, reproduciéndose sobre todo en recipientes artificiales (deposita sus huevos en barriles de agua, jarrones, neumáticos usados), pero también pueden reproducirse en agua estancada de

la naturaleza como por ejemplo en los árboles. Se encuentran tanto en el exterior como en el interior de las viviendas.

No pueden volar largas distancias, pasando su vida en las proximidades donde nació, no soliendo alejarse más de 200 metros. Pero si no dispone de lugares de reposo, ovoposición o huéspedes emigrará incluso 3 Km.

Ambos sexos se alimentan de néctar, pero la hembra necesita ingerir sangre de vertebrados, sobre todo del ser humano, soliendo picar principalmente tras el apareamiento. La sangre les aporta las proteínas necesarias para el desarrollo de los huevos. A diferencia de otras especies de mosquitos, se alimenta durante el día, destacando el principio de la mañana y el atardecer. ^(1,7,8,10)

***Aedes albopictus* – Mosquito tigre**

El tamaño de este mosquito varía entre 5-10 mm, es de color negro y tiene unas bandas blancas en las patas y una única línea central blanca en el centro del tórax y cabeza, siendo esta disposición de bandas blancas lo que le da el nombre de “mosquito tigre” (figura 3). Su longevidad oscila entre los 20 y 30 días, pero si las condiciones son óptimas puede alcanzar incluso los 50 días. El periodo de incubación extrínseco es 7 días, siendo infectantes toda la vida. ^(1,11)

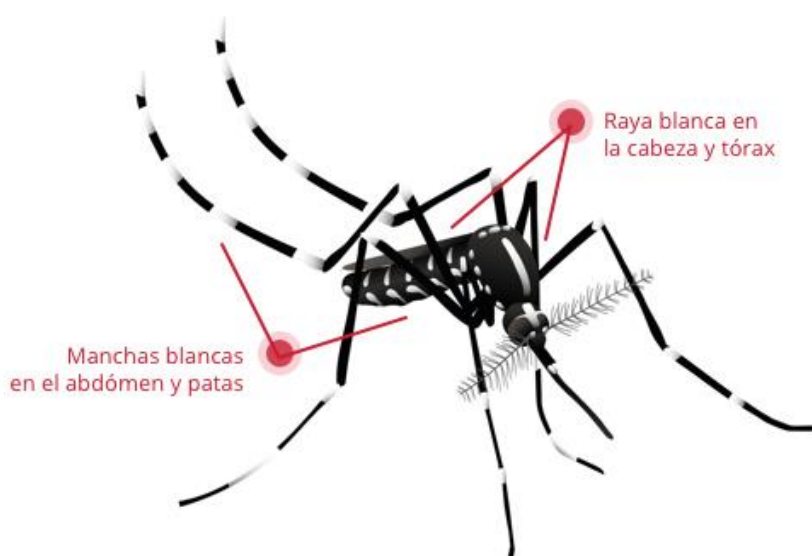


Figura 3: *Aedes albopictus* ⁽⁹⁾

Al igual que *A. aegypti*, sus huevos resisten a la desecación, siendo éste el mecanismo que les permitió diseminarse por el planeta a pesar de que el mosquito adulto no pueda volar grandes distancias. Una vez vuelva a estar en contacto con el agua eclosionarán a larvas. Además, sus huevos tienen la propiedad de poder hibernar, entrando en diapausa (quiescentes), pudiendo soportar climas fríos. Esto lo diferencia de otras poblaciones tropicales (como *A. aegypti*) pudiéndose establecerse en climas templados como España.

Su hábitat natural son lugares sombreados con alta vegetación, ya que su criadero original son pequeños agujeros en los árboles que se llenan de agua.

Pero también son capaces de adaptarse a lo artificial y urbano, pudiendo encontrar huevos en macetas, cubos etc. Se pueden encontrar en el interior de las casas al igual que la especie *A. aegypti*, pero en este caso prefieren los exteriores, en concreto cerca de la vegetación. Tampoco son grandes voladores, desplazándose entre 200 y 500 metros desde el lugar de cría.

Al igual que *A. aegypti*, la hembra necesita sangre para la puesta de huevos y también se alimenta durante el día, desde primeras horas de la mañana hasta el anochecer. Además de volar cortas distancias, tampoco pueden subir mucho, por lo que las picaduras se concentran en las piernas, incluso perforando calcetines. Pica varias veces, por lo que un único mosquito produce varias picaduras, las cuales son muy dolorosas y molestas. ^(10,11,12,13)

2.2.3) Culex

Dentro del género *Culex* existen diferentes especies. ^(1,14)

- ***C.pipiens***: Especie más importante en nuestro medio y es lo que conocemos como mosquito común. Es el causante del típico zumbido que escuchamos por las noches. Es en el que se centra este trabajo.
- ***C.quinquefasciatus (C.fatigans)***: Es el mosquito común del hemisferio sur, destacando en regiones tropicales y subtropicales. Su morfología es muy parecida al *C.pipiens*, siendo difícil de distinguir
- ***C.molestum***: morfológicamente igual que la especie *C.pipiens*, puede vivir y realizar su ciclo biológico en sitios cerrados, no necesitando sangre para poner huevos, por lo que al no picar con tanta frecuencia no es tan relevante clínicamente. Vive en espacios subterráneos como en metros (Se le conoce como mosquito del metro de Londres)

La especie *C.pipiens* tiene una longitud de entre 4 y 10 mm, es de color marrón claro, amarillo pajizo o castaño. Sus patas son oscuras y uniformes sin ninguna raya. En el tórax no presenta ningún patrón típico (figura 4). Es el de menor longevidad, no durando mucho más de 15 días, pero hay hembras que en situaciones óptimas pueden sobrevivir unos 60 días. ⁽¹⁵⁾

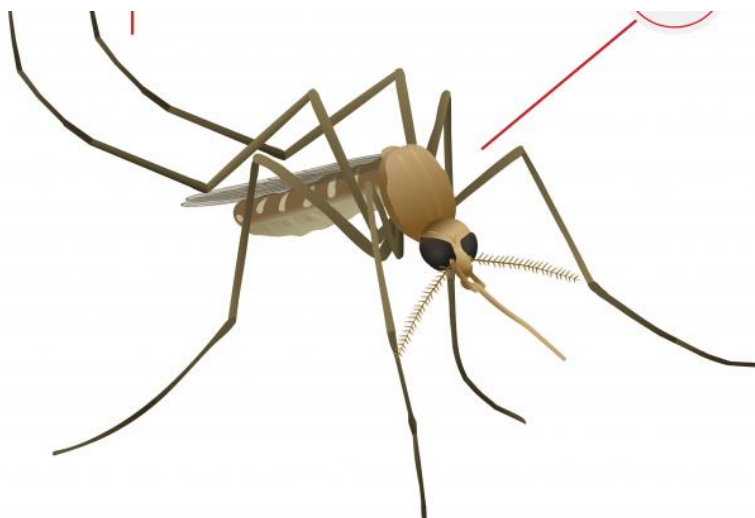


Figura 4: *Culex pipiens* ⁽⁹⁾

La hembra pone huevos de manera agrupada, en lo que llamamos navículas, quedando sobre la superficie del agua, dando estabilidad a dichos huevos (figura 5). Los lugares de puesta pueden ser múltiples, botes de agua, neumáticos, e incluso charcos. Se adapta a distintos nichos ecológicos, desde aguas limpias hasta contaminadas. Además, resiste mucho las variaciones de temperatura, lo que provoca que sea un mosquito ampliamente distribuido. Este mosquito se diferencia de los anteriores en que es capaz de volar mayores distancias, incluso varios kilómetros si en el lugar donde se encuentra no hay suficiente alimento o sangre para la puesta de huevos. ⁽¹⁴⁾



Figura 5: Huevos de la hembra *Culex* apreciando las navículas ⁽¹⁶⁾

Este mosquito puede hibernar (diapausa) tanto en forma de larva como en forma de hembra. Cuando lo hace en forma de hembra, esta suele refugiarse dentro de casas o entre vegetación hasta que las condiciones vuelvan a ser óptimas. ⁽¹⁴⁾

La picadura no es dolorosa, dándote cuenta de ella a la mañana siguiente por el prurito que produce. Al contrario del género *Aedes*, es una especie nocturna, teniendo una buena orientación ya no utiliza la vista para localizar a los huéspedes, si no señales físicas y químicas: ⁽¹⁷⁾

- Los mosquitos zoofílicos responden preferentemente al CO₂ y octotenol liberado en la respiración y excreciones.
- Los mosquitos antropofílicos responden al ácido láctico y a una variedad de compuestos del sudor.

No pica solo a los humanos, si no a otros mamíferos y aves, por lo que es un transmisor puente de enfermedades entre animales y personas, destacando el Virus del Nilo Occidental, que se relaciona con aves, las cuales están cambiando su patrón migratorio debido al cambio climático, llevando el virus a zonas donde no existía. ^(18,19)

2.2.5) Anopheles

Estos mosquitos miden 6 mm de longitud, teniendo un color marronáceo o pardo. Sus alas tienen manchas oscuras (permitiendo diferenciarlo de otros mosquitos). Es típica su inclinación, ya que al posarse sobre una superficie tienen la boca cercana a la superficie y el extremo del abdomen alejado, esto es debido a que no tienen un cuello articulado. Las hembras adultas pueden vivir hasta un mes, pero lo más frecuente es que vivan 2 semanas. ^(5,20,21)



Figura 6: *Anopheles* ⁽²²⁾

Las hembras ponen entre 100-200 huevos, depositándose directamente sobre el agua en puestas individuales. Los huevos se caracterizan por tener compartimentos laterales de aire a modo de flotadores, proporcionando estabilidad. Los huevos no resisten la sequedad (como si lo hacía el género *Aedes*). En su forma de larva, a diferencia de otros mosquitos, no tienen un sifón respiratorio, por eso deben tener el cuerpo paralelo totalmente a la superficie del agua, para así poder respirar (figura 1)

Estos mosquitos pueden volar hasta 3 Km buscando un sitio mejor donde haya alimento. Son nocturnos, diciendo que tienen hábitos crepusculares ya que pican entre el anochecer y el amanecer.

En el género *Anopheles* existen unas 400 especies, dentro de las cuales 70 transmiten la enfermedad y únicamente 40 son relevantes. Estas especies se distribuyen de manera heterogénea en el planeta, destacando:

- España: La especie predominante es *A.artroparvus*, la cual solo transmite los patógenos benignos (*Plasmodium ovale* y *Plasmodium vivax*)
- África subahariana: Destacan especies como *Anopheles gambiae*, transmisor de *P. falciparum*, siendo un patógeno letal.

Existen especies que viven en el interior de las casas, mientras que otras prefieren el exterior. En el caso de la especie *A. artroparvus*, tiene preferencia por el interior de los domicilios.

El mosquito *Anopheles* es capaz de hibernar en su forma de larva, pero no entra en una verdadera diapausa, si no que ralentizan su metabolismo hasta que las condiciones ambientales mejoren. ^(5,20)

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es analizar la relación entre el cambio climático y la propagación de mosquitos, centrándonos en los géneros *Aedes*, *Anopheles* y *Culex*. Además, se postulan unos objetivos secundarios:

- Comprender los conceptos de vector y cambio climático.
- Conocer la anatomía, fisiología y ciclo vital de los mosquitos *Aedes*, *Anopheles* y *Culex*.
- Identificar los factores implicados en la expansión de los vectores tales como el aumento de la temperatura global y las variaciones en la pluviosidad.
- Analizar la distribución geográfica y el progreso de los mosquitos mencionados. Además, se explica una posible distribución futura basándonos en modelos predictivos que incluyen variables como la temperatura.
- Estudiar las diferentes enfermedades infecciosas transmitidas por estos mosquitos.
- Conocer las vacunas disponibles y las nuevas vías de investigación sobre ellas, además de explicar las nuevas técnicas de modificación genética en los mosquitos.

4. METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica utilizando artículos científicos publicados principalmente en bases PubMed y Google Académico, introduciendo palabras clave como “mosquito”, “cambio climático”, “*Aedes*”, “*Culex*”, “*Anopheles*” “Europa” etc. También se han consultados libros, páginas webs, y la biblioteca electrónica Scielo (Scientific electronic library online).

5. ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR MOSQUITOS

Los mosquitos son vectores capaces de transmitir múltiples enfermedades infecciosas, cada una de ellas con sus características propias. En este trabajo vamos a centrarnos en 5 enfermedades, por su alta relevancia médica y epidemiológica: paludismo, fiebre del chikungunya, fiebre amarilla, zika y fiebre del Nilo occidental.

5.1 PALUDISMO

A diferencia del resto de enfermedades mencionadas, no se produce por un arbovirus si no por un protozoo, en concreto por el género *Plasmodium*. Dentro de este género, las especies capaces de infectar al ser humano son 5: *P. falciparum* (provoca el mayor número de casos y morbimortalidad), *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*. Todas las especies tienen un ciclo vital común (figura 7) ⁽¹⁾

La infección en el ser humano comienza tras la picadura de la hembra de *Anopheles* infectada, que inocula **esporozoitos** (forma infectiva) en el sistema circulatorio del humano. De aquí llega al parénquima hepático donde tiene lugar la reproducción asexual de dichos esporozoitos, que dan lugar a **merozoitos**. Esta fase de crecimiento en el hígado se conoce como ciclo extraeritrocitario (fase hepática), durando entre 8 y 25 días.

Además, algunas especies como *P. vivax* y *P. ovale* pueden entrar en una fase latente en el hígado, en la que los esporozoitos no se dividen, llamándose **hipnozoitos o formas latentes**. Estos hipnozoitos son capaces de provocar una recidiva meses o incluso años después de la enfermedad inicial (paludismo recidivante) ya que se pueden reactivar.

Los hepatocitos acaban rompiéndose, liberándose los merozoitos al torrente sanguíneo, donde se unen a receptores de la superficie de los eritrocitos y se introducen en ellos, iniciando el ciclo eritrocitario.

Este ciclo eritrocitario consiste en la reproducción asexual de *Plasmodium* dentro de los hematíes, atravesando una serie de estadios conocidos como anillo, trofozoíto y esquizonte. Finalmente se produce la ruptura del eritrocito y la liberación de hasta 24 merozoitos, que infectarán a más eritrocitos, multiplicando el número de ciclos eritrocitarios activos.

Algunos de estos merozoitos se transforman dentro de los eritrocitos en **gametocitos** machos y hembras, que serán ingeridos por un mosquito al picar a la persona.

Los gametocitos pasan un ciclo de reproducción sexual (ciclo esporogónico) dentro del mosquito, culminando con la producción de esporozoitos, los cuales son infecciosos para el ser humano, volviendo a comenzar el ciclo.

Se denomina infección mixta a la que incluye varias especies del género *Plasmodium* simultáneamente. ^(1,40,41)

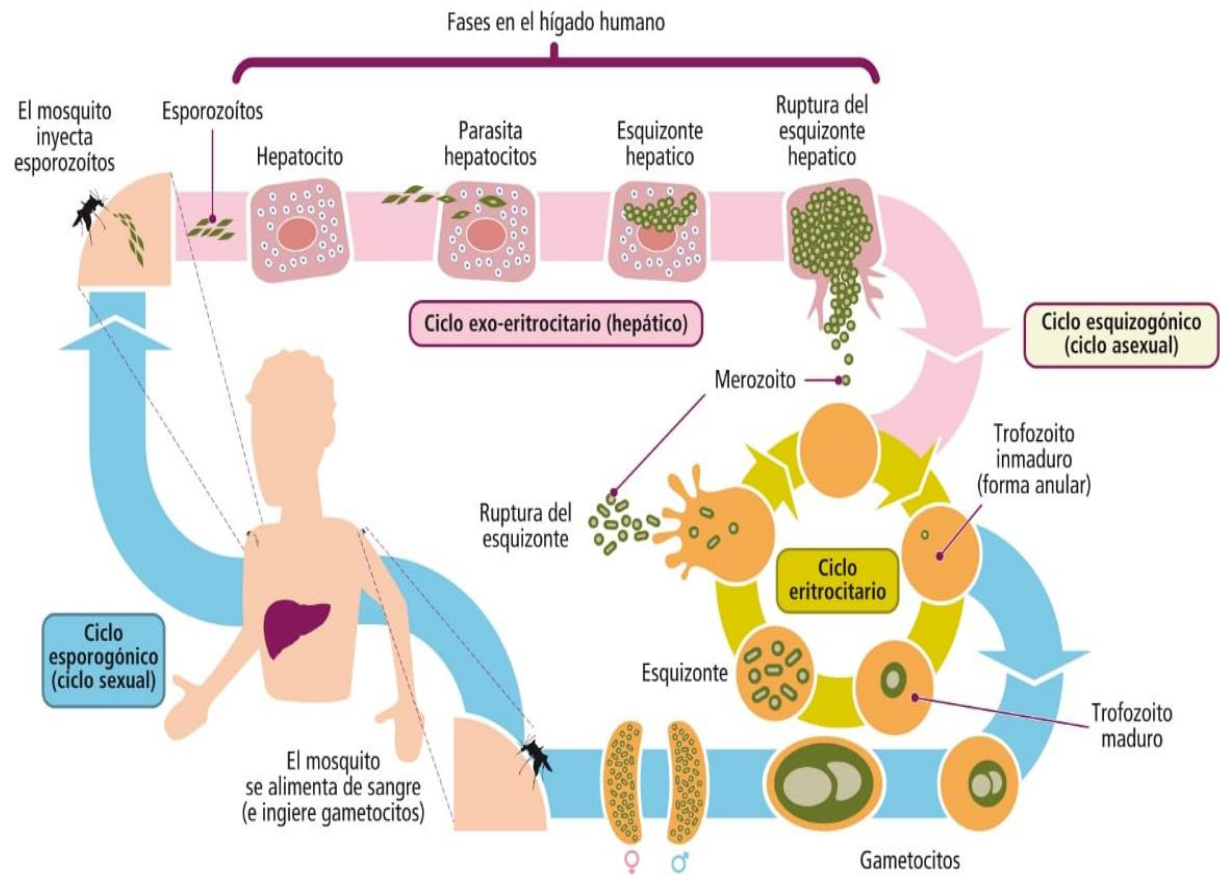


Figura 7: Ciclo vital del *Plasmodium* ⁽⁴⁰⁾

Durante el proceso de parasitación y reproducción dentro de los hematíes, se produce anemia hemolítica ya que se rompe el hematíe (hemólisis intravascular). Además, cada especie de *Plasmodium* infecta distintos tipos de eritrocitos: ⁽⁴⁰⁾

- *P. falciparum*: Eritrocitos jóvenes (pero puede infectar a cualquiera).
- *P. vivax*: Eritrocitos jóvenes.
- *P. ovale*: reticulocitos.
- *P. malarie*: Eritrocitos envejecidos.

Algunas enfermedades hematológicas protegen al ser humano frente al paludismo ya que el protozoo necesita un hematíe sano para parasitarlo, además estos glóbulos rojos tienen una vida media más corta al ser eliminados precozmente por el bazo. Estas enfermedades son: ^(42,43)

- Drepanocitosis (anemia falciforme o drepanocítica): los glóbulos rojos se deforman hasta adquirir la apariencia de hoz. Esta deformidad entorpece la circulación sanguínea provocando obstrucciones vasculares, micro infartos y hemólisis. Se basa en una mutación genética de la hemoglobina adulta (HbA1).
- Déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD): es el defecto enzimático de los glóbulos rojos más frecuente en los seres humanos. La

función de esta enzima es antioxidante mediante la producción de NADP, por lo que su déficit aumenta la vulnerabilidad de los hematíes.

- Talasemia: Enfermedad genética donde no se produce la cantidad suficiente de hemoglobina.

Clínica: Es una infección muy inespecífica que cursa con picos febriles diarios, náuseas, vómitos, mal estar generalizado, cefaleas, mialgias. Los picos de fiebre coinciden con la liberación de merozoitos de los eritrocitos infectados. El hecho de no haber síntomas y signos específicos dificulta mucho su diagnóstico.

La hemólisis intravascular puede generar una acusada hemoglobinuria produciendo insuficiencia renal aguda, necrosis tubular, síndrome nefrótico e incluso la muerte. Además, la anemia hemolítica se puede producir hepatoesplenomegalia por la excesiva activación del sistema retículo-endotelial.

Otros síntomas son dolor abdominal, vómitos, diarrea, deshidratación, hipoglucemia, ictericia, edema agudo de pulmón e incluso convulsiones.

La especie *P. falciparum* es la de mayor morbilidad, produciendo lo que conocemos como “malaria grave”. En esta forma de paludismo existe una agregación masiva de hematíes deformados a nivel del lecho capilar de diversos territorios, lo cual provoca isquemia en múltiples órganos. Entre estos órganos se encuentra el cerebro (malaria cerebral), dando una encefalopatía difusa con afectación del nivel de la conciencia pudiendo conducir al coma y la muerte. ^(1,41)

Diagnóstico: El diagnostico tradicional se basa en un cribado mediante gota gruesa, que consiste en centrifugar la sangre del paciente buscando el parásito fuera del hematíe. Posteriormente se hace un diagnostico cuantitativo mediante un frotis de sangre periférica teñida con Giemsa, pudiendo identificar la especie y el índice de parasitemia, dándonos un mejor o peor pronóstico. Debido a que *P. falciparum* puede producir agregación de los hematíes al endotelio, pueden darse falsos negativos de gota gruesa, por lo que no podemos fiarnos del todo de un screening negativo.

Existen otros métodos como los test de antígenos (utilizando los antígenos como HPR2 o proteína 2 rica en histidina, lactato deshidrogenasa o aldolasa) siendo un diagnóstico cualitativo, por lo que no permite cuantificar la parasitemia ni distinguir entre especies, no aportándonos un valor pronóstico.

La PCR en sangre es la mejor prueba, siendo la más sensible y específica, pudiendo también identificar la especie. ^(40,41)

Tratamiento: Se utilizan fármacos derivados de la artemisina, debiendo utilizarse en monoterapia. Depende de si la malaria es grave o no: ^(1,40,41)

- Malaria sin criterios de gravedad: En la malaria por *P. falciparum* o en caso de no conocer la especie, se da dihidroartemisinina-piperaquina. Para el resto de especies se utiliza cloroquina. En los casos de malaria por *P. vivax* y *P. ovale* hay que añadir primaquina para erradicar los hipnozoitos, evitando así las recidivas.

- Malaria grave: Artesunato intravenoso. Se recomienda asociar ceftriaxona por el riesgo de coinfección bacteriana.

Profilaxis: No es 100% eficaz, pero si se asocia con las medidas generales de protección frente a los mosquitos, la posibilidad de infectarse se reduce drásticamente. Se utilizan cuando se viaja a algún país endémico, como pueden ser India, Sudeste asiático y África subsahariana.

Se comienza con un antimalárico unos días antes del viaje y finaliza unos días después de este. Hay varios fármacos disponibles: atovuona-proguanil, mefloquina, doxiciclina etc. ^(40,41)

5.2 CHIKUNGUNYA ^(44,45)

El Chikungunya es una enfermedad ocasionada por un alfavirus transmitido por el género *Aedes*. Su nombre deriva del Makonde, palabra de un lenguaje del sur de Tanzania y significa “aquel que se encorva” debido a la importante afectación articular. Los infectados pueden presentar síntomas leves e incluso ser asintomáticos. En caso de presentar síntomas, la presentación clínica se caracteriza por la presencia de 2 fases:

Fase aguda: Aparece aproximadamente una semana tras la picadura y dura unos 10 días, existiendo la tríada de fiebre, artralgias y erupción cutánea. Lo primero es la fiebre, apareciendo súbitamente, tras lo cual aparecen las poliartralgias y una erupción maculopapular. Las artralgias son severas e incapacitantes, siendo simétricas y afectando principalmente a las extremidades. Si las articulaciones tienen un problema de base, tal como artrosis, son más propensas a verse afectadas ante el virus. Existen otros síntomas asociados, los cuales podemos ver reflejados en la tabla 2.

Síntoma o signo	Frecuencia %	Síntoma o signo	Frecuencia %
Fiebre	96	Vómitos	18
Escalofríos	87	Diarreas	16
Temblores	65	Inflamación de partes blandas	90
Cefalea	75	Sacrolumbalgia	21
Malestar general	95	Anorexia	26
Mialgias	93	Insomnio	23
Artralgias	100	Úlceras orales	45
Artritis	78	Descamación	26
Rash	68	Fotofobia	17
Prurito	29	Congestión conjuntival	9
Náuseas	34	Epífora	4

Tabla 2: Frecuencia de presentación de los síntomas en la fase aguda ⁽⁴⁴⁾

Fase crónica: Los síntomas suelen desaparecer en pocos días, aunque las artralgias pueden evolucionar a poliartritis persistente (semanas, meses o años), pudiendo generarse una artropatía crónica destructiva. Aunque el síntoma que más frecuentemente cronifica son las artralgias, hay otros que también pueden hacerlo, tal como vemos en la tabla 3.

Síntoma o signo	Frecuencia %
Artralgia	90
Artritis recurrente	22
Hiperpigmentación	16
Fiebre recurrente	9
Rash	9
Pigmentación de las uñas	5
Hipoestesias	5
Fatiga crónica	3
Periartritis escapulohumeral	2

Tabla 3: Frecuencia de presentación de los síntomas en la fase crónica ⁽⁴⁴⁾

Aunque las complicaciones graves son poco frecuentes, la enfermedad puede ser un factor que contribuya a la muerte en personas mayores con otros factores de riesgo.

Además, los síntomas pueden ser similares a los de otros arbovirus, siendo importante el diagnóstico diferencial entre dengue y Chikunguña en lugares donde circulan ambos, ya que a diferencia del chikunguña, el dengue es capaz de evolucionar hasta poner en riesgo la vida del enfermo.

Es probable que las personas que se recuperan de la enfermedad queden inmunizadas frente a futuras infecciones.

Diagnóstico: Hay varios métodos, siendo las pruebas serológicas o la RT-PCR los más utilizados.

El **tratamiento** es sintomático y no existe vacuna en este momento.

5.3 DENGUE (40,46,47)

El Dengue es una enfermedad ocasionada por un Flavivirus, el Virus del Dengue (DENV) y es transmitido por el género *Aedes*, especialmente *A. aegypti*. Esta enfermedad tiene un periodo de incubación entre 3 y 14 días y el 80% de los infectados son asintomáticos.

En los que sí presentan síntomas el cuadro clínico es muy variado e inespecífico, apareciendo fiebre, cefalea, dolor retroocular (muy característico), artralgias, mialgias, adenopatías, erupción cutánea maculopapular que puede evolucionar a petequias, trombocitopenia, vómitos etc. En los casos más graves puede haber shock, ascitis, derrame pleural, CID, afectación orgánica y hemorragias, pudiendo ser una causa de lo que conocemos como fiebres hemorrágicas.

Es decir, aunque es infrecuente, puede ser una enfermedad mortal, debiendo hacer un correcto diagnóstico y tratamiento.

Diagnóstico: Hay diferentes métodos:

- Directos: RT-PCR, test de antígenos (proteína no estructural 1 NS1), aislamiento viral con una prueba de suero.
- Indirectos: Pruebas serológicas: Podemos detectar IgM a partir del quinto día de enfermedad.

Algunos hallazgos de laboratorio, tales como leucopenia, trombocitopenia e hipoalbuminemia, nos pueden hacer sospechar de esta enfermedad. Además, a pesar de existir sangrados, podemos encontrar elevación del hematocrito ya que existe hemoconcentración debido a la extravasación de plasma (ascitis y derrame pleural principalmente).

Tratamiento: No existe un tratamiento específico. La OMS ha establecido 3 categorías de tratamiento según los síntomas y situación de la enfermedad.

- Grupo A: Tratamiento ambulatorio ya que no tienen signos de alarma tales como alteración hemodinámica, no son personas con factores de riesgo etc. Abundantes líquidos orales y paracetamol para el dolor. Nunca podemos dar aspirina o AINEs ya que pueden provocar una hemorragia en estos pacientes.
- Grupo B: Existen signos de alarma o son pacientes de riesgo. Se les hospitaliza, dándoles líquidos intravenosos, monitorización etc.
- Grupo C: Enfermedad grave, requiriendo manejo en unidades de cuidados intensivos.

En 2015 se registró una **vacuna** tetravalente (Dengavaxia) que previene la enfermedad en personas de entre 9 y 45 años que viven en zonas endémicas. A pesar de ello, no está clara su eficacia y necesita más estudios e investigación.

5.4 ZIKA (40,47,48)

Flavivirus transmitido por el género *Aedes*, aunque también se ha descrito transmisión sexual, transplacentaria y por hemoderivados. Tiene un periodo de incubación de 3 a 12 días y la mayoría son asintomáticos.

Dentro de los sintomáticos, lo más frecuente es encontrar una clínica muy inespecífica: cefalea, erupciones maculopapulares pruriginosas, fiebre, conjuntivitis, artralgias etc.

Se considera una enfermedad leve, ya que solo un 20% presenta síntomas, los cuales no son demasiado graves. A la semana suele haber una recuperación completa, existiendo una respuesta inmune que protege de por vida.

Aunque se considere una enfermedad leve, puede producir malformaciones fetales, destacando la microcefalia, sobre todo si la infección se produce durante el primer trimestre. A pesar de ello, no existe contraindicación para el parto vaginal ni para la lactancia. Además, se ha relacionado con el síndrome de Guillain-Barré y con casos de meningoencefalitis

Diagnóstico: Se utiliza la RT-PCR en sangre (también se puede hacer la prueba en orina y se plantea su uso en líquido amniótico), siendo útil en la fase aguda. También podemos utilizar pruebas serológicas, aunque no es muy específico ya que puede haber reacciones cruzadas con el dengue y Chikungunya.

Es importante realizar un buen diagnóstico diferencial entre el Dengue, Zika y Chikungunya ya que tienen varias características similares que pueden llevar a un error diagnóstico (Tabla 4)

Síntomas	Dengue	Chikungunya	Zika
Fiebre	++++	+++	+++
Mialgia/artralgia	+++	++++	++
Edema de extremidades	0	0	++
Rash maculopapular	++	++	+++
Dolor retro-orbital	++	+	++
Conjuntivitis	0	+	+++
Linfadenopatías	++	++	+
Hepatomegalia	0	+++	0
Leucopenia/trombocitopenia	+++	+++	0
Hemorragias	+	0	0

Tabla 4: Diagnóstico diferencial entre Dengue, Chikungunya y Zika. (49)

Tratamiento: No hay ningún tratamiento específico, abarcando los síntomas con hidratación y analgésicos como el paracetamol. Debemos evitar AINEs y aspirina hasta descartar totalmente el dengue para reducir el riesgo de sangrado.

Profilaxis: No existe vacuna actualmente. Debido a que puede contagiarse sexualmente, se recomienda abstinencia o uso de medidas de protección hasta 6 meses después del episodio, ya que este virus permanece varios meses en el semen.

5.5 VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL ⁽⁵⁰⁾

Se trata de un virus zoonótico (Flavivirus) que infecta principalmente a aves y caballos, desde los cuales puede ser transmitido a los humanos. El vector principal es el mosquito *Culex*. Forma parte de las encefalitis por arbovirus, habiendo muchos otros virus dentro de este grupo (Encefalitis Japonesa, Encefalitis de San Louis, encefalitis transmitida por garrapatas, fiebre del Valle del Rift etc).

El periodo de incubación varía entre 2 y 21 días tras la picadura. La mayoría de las infecciones son subclínicas y en caso de ser sintomáticas son leves, presentando fiebre, cefalea, astenia y adenopatías, lo que conocemos como fiebre del Nilo occidental.

Un porcentaje bajo de pacientes pueden progresar a una meningoencefalitis, encontrando síntomas importantes tales como estupor, debilidad muscular, desorientación, temblores, vómitos, parálisis, coma e incluso muerte. Al contrario de otras encefalitis virales, es raro que se produzcan convulsiones. A nivel histológico podemos encontrar múltiples lesiones nerviosas como degeneración neuronal, afectación de los nervios craneales, edema cerebral etc.

Diagnóstico: La clínica es inespecífica, no habiendo síntomas típicos del virus, debiendo hacer diagnóstico diferencial con otras meningitis y encefalitis víricas. Las pruebas más utilizadas son las serológicas, viendo las IgM o IgG en suero o LCR, aunque puede haber falsos positivos por la presencia de Ac ante otros Flavivirus (dengue, Zika), habiendo reacción cruzada. La prueba más específica es la RT-PCR.

Tratamiento: La mayoría se autolimitan ya que suelen ser infecciones leves. No existe tratamiento antiviral específico, por lo que las personas con sintomatología grave deben ser hospitalizadas y manejadas como otras encefalitis virales mediante el tratamiento de los síntomas, aunque a pesar de ello un 10% de las personas con infecciones graves se mueren

No existe vacuna humana, pero si existen 2 vacunas equinas (Prevenile y Recombitek) que además de proteger directamente a los caballos, protegen indirectamente a los humanos ya que eliminan un reservorio de infección. Además, plantea la posibilidad de crear una base futura vacuna humana efectiva y segura.

5.6 FIEBRE AMARILLA (40,51,52)

Al igual que en los casos anteriores, el Virus de la Fiebre Amarilla (YFV) es un Flavivirus transmitido principalmente por el género *Aedes*. El periodo de incubación es entre 3 y 6 días. La clínica es muy variada, desde pacientes asintomáticos hasta llegar a la muerte. Se denomina fiebre amarilla por la ictericia que afecta a algunos pacientes. Podemos clasificar en 2 grupos:

- **Forma leve y moderada:** La enfermedad se inicia con la **fase infecciosa**, que se corresponde a la fase de viremia. En la forma leve encontramos fiebre, escalofríos, cefalea, vómitos etc. En la clínica moderada vemos los síntomas conocidos como “clásicos”, los cuales son albuminuria, leve ictericia, epistaxis ligera. La fase infecciosa dura unos 3 días, autolimitándose sin secuelas.
- **Forma grave o “clásica”:** Potencialmente mortal. En la **fase infecciosa** encontramos ictericia franca, albuminuria presente, hematemesis y el signo de Faget (bradicardia acompañada de fiebre). La fase infecciosa se resuelve, desapareciendo la clínica, entrando en una fase de remisión. El problema es que en el 10% de los casos comienza la **fase de intoxicación** donde el virus ya no está en la sangre, si no en órganos, destacando el hígado. El paciente presenta vómitos hemáticos (vómitos negros), sangrados en la piel, encías, melenas etc. Existe insuficiencia renal (proteinuria), hepática (bilirrubina >10 mg/dl, transaminasas elevadas y posible encefalopatía hepática), trombocitopenia y se puede producir CID.

Diagnóstico: Lo más utilizado son las pruebas serológicas en caso de no haber sido vacunados. También se pueden utilizar técnicas inmuno-histoquímicas de detección de antígenos y RT-PCR, siendo útiles aunque estén vacunados.

Tratamiento: No existe tratamiento específico y eficaz, por lo que se indica tratamiento de soporte, destacando la hidratación, control de la tensión arterial (posible hipotensión ante los graves sangrados), antipiréticos, antieméticos, omeprazol, diuréticos e incluso diálisis ante la posible insuficiencia renal etc. Contraindicados los AINEs y aspirina por las posibles hemorragias.

Existe **vacuna** eficaz, por lo que su uso es fundamental al no existir tratamiento específico de la enfermedad.

6. FACTORES IMPLICADOS EN LA EXPANSIÓN DE *CULICIDAE*

A la hora de analizar la expansión de un patógeno transmisible por vectores es importante conocer dos conceptos clave:⁽²³⁾

- **Competencia del vector:** Capacidad intrínseca de una especie para amplificar y transmitir un patógeno. Esta determinada genéticamente, influyendo factores como el sistema inmune del vector frente a los patógenos, sus barreras naturales etc. También depende de las características del patógeno, tales como la cepa o el serotipo. Los factores externos no influyen.
- **Capacidad vectorial:** Es la fuerza de infección de un vector en una población huésped, es decir, cuánto transmite un mosquito infectado en un entorno con huéspedes. Depende de múltiples factores extrínsecos, por ejemplo la lluvia, temperatura y humedad,

Por tanto, en la capacidad vectorial influye tanto la interacción del vector con el patógeno, como la interacción del vector con el huésped, mientras que la competencia vectorial únicamente depende de la interacción vector-patógeno.⁽²³⁾

El proceso de infección de los arbovirus es muy complejo ya que intervienen tanto factores bióticos (los relacionados con el patógeno, huésped y vector) como abióticos (temperatura, precipitaciones, sistema sanitario).

La mayoría de estudios sobre el incremento de enfermedades transmitidas por vectores se han enfocado en el aumento de la temperatura del planeta debido al cambio climático, sin tener en cuenta otras variables que influyen e interactúan entre sí (Tabla 5).⁽²⁴⁾

<i>Importancia*</i>	<i>Factor</i>
1	Cambios en los usos de la tierra ó en las prácticas agrícolas
2	Cambios demográficos y sociales
3	Déficits sanitarios en la población
4	Procedimientos médicos y hospitalarios
5	Evolución de los patógenos (resistencias a antimicrobianos, p.ej.)
6	Contaminación de fuentes de alimentos o de suministros de aguas
7	Viajes internacionales
8	Déficits en los programas de salud pública
9	Comercio internacional
10	Cambio climático

*Ordenados según el número de especies de patógenos asociados a cada factor.

Tabla 5: Principales factores asociados con la emergencia y reemergencia de agentes patógenos humanos ⁽²⁴⁾

Por ello, vamos a analizar algunos de los factores más relevantes en este incremento de enfermedades vectoriales:

A) Temperatura: Los mosquitos son animales ectotérmicos o más comúnmente conocidos como animales de sangre fría, es decir, dependen directamente de la temperatura ambiente. Los patógenos cuando están dentro huésped, como por ejemplo un ser humano, no dependen de la temperatura ambiental, si no de la del propio huésped. Pero cuando los patógenos están dentro del mosquito si dependen directamente de la temperatura externa.

Debido al cambio climático, los veranos serán más calurosos mientras que los inviernos serán más suaves, especialmente en el Sur de Europa. Las temperaturas mínimas se elevarán y disminuirán las heladas, permitiendo la supervivencia de los mosquitos durante más meses al año.
(24)

El incremento de la temperatura externa modifica varios aspectos de la fisiología del mosquito:

- **Modificación del periodo de incubación extrínseco:** Es el intervalo entre la inoculación del patógeno en el mosquito y el momento en que el vector se hace contagioso. Este periodo disminuye cuando la temperatura aumenta hasta llegar a un máximo, por encima del cual el periodo de incubación aumenta de nuevo. Además, este efecto puede variar según el vector y el patógeno específicos, por ejemplo, en especies del género *Aedes* se ha demostrado que las bajas temperaturas acortan los periodos de incubación extrínsecos. Por lo tanto, se requiere más investigación sobre la interacción de la temperatura y el periodo de incubación extrínseco ya que no hay una conclusión definitiva.
(4,24,25)
- **Incremento del metabolismo:** El tiempo transcurrido entre el paso de huevo a larva y de larva a mosquito adulto depende del metabolismo del vector. A mayor actividad metabólica, menor es dicho periodo, aumentando la prevalencia del vector y la capacidad vectorial. Pero no todo es positivo para los mosquitos, ya que al haber un rápido desarrollo larvario pueden desarrollarse mosquitos adultos muy pequeños, con menor fecundidad y con menor supervivencia. Además, este incremento provoca que envejezcan más rápido. Por tanto, no es una relación lineal entre incremento del metabolismo y prevalencia del vector.⁽³⁾
- **Aumento de la tasa de picaduras:** Al ser adultos más pequeños tienen menos capacidad de reserva para la sangre ingerida, por lo que pican con mayor frecuencia.⁽³⁾

Siempre se ha asociado el aumento de la temperatura terrestre con la expansión de los mosquitos y enfermedades, pero no es una relación

lineal, ya que un incremento elevado de la temperatura puede ser letal. Esto es debido a que los mosquitos tienen límites térmicos inferiores y superiores, por lo que si aumenta demasiado la temperatura y se superan los límites superiores los mosquitos no podrían vivir. Este suceso es más marcado en los vectores con límites térmicos superiores más bajos, viéndose claramente entre *A. aegypti* y *A. albopictus*, ya que este último tiene el límite térmico en 29,4 grados, frente a los 34 grados del *A. aegypti*, por lo que en lugares donde la temperatura aumente más de 29,4 grados *A. albopictus* desaparecerá, mientras que *A. aegypti* podrá vivir.⁽²⁶⁾

Además, no se puede afirmar que un determinado territorio es idóneo para albergar un vector basándose en la temperatura media, ya que no es la temperatura real donde van a vivir los mosquitos, por ejemplo, las hembras descansan en lugares húmedos y frescos, por lo que no están expuestas a la temperatura media de la zona, complicando mucho más el estudio de esta variable.

B) Precipitaciones/pluviosidad y humedad: Los mosquitos necesitan vivir en un medio húmedo y cerca de agua estancada para una correcta nutrición y desarrollo.

Por un lado, el cambio climático aumenta las precipitaciones y por tanto la formación de dichos hábitats, elevando el número y calidad de criaderos. Además, se incrementaría la densidad de vegetación, proporcionando ecosistemas idóneos para la proliferación de dichos vectores. Por otro lado, el cambio climático también aumenta los periodos de sequías, incendios forestales e inundaciones extremas, siendo perjudicial para los ecosistemas, reduciendo la presencia de los mosquitos.

Pero todo esto tiene una grandísima variabilidad según la localización y la presencia de otros acontecimientos como por ejemplo una sequía en el año anterior, encontrarse al lado del curso de un río etc.

Por lo tanto, vemos que tampoco es una relación lineal, no habiendo consenso sobre el efecto neto del cambio climático en relación con la pluviosidad y humedad.^(4,24,25)

C) Uso de la tierra: Se puede alterar de varias maneras:

- **Deforestación:** La deforestación altera la ecología tanto de hospedadores vertebrados como de vectores ya que disminuye la disponibilidad de nutrientes. Por otra parte, la menor cobertura arbórea aumenta la iluminación de las masas de agua estancadas, incrementando la cantidad de nutrientes disponibles en las mismas. Así como el primer efecto es perjudicial para las poblaciones de mosquitos, el segundo contribuye a la mejor alimentación y supervivencia de las larvas, siendo beneficioso para dichos vectores.

Por tanto, la deforestación es un factor muy variable, dependiendo de otros factores locales tales como el microclima, no pudiendo extraer conclusiones generales ya que tampoco sigue ninguna relación lineal. (4,24,25)

- **Ganadería:** Al aumentar y concentrar ganado puede elevarse el número de huéspedes y reservorios, en los cuales se pueden crear, mantener y amplificar patógenos zoonóticos. Además, la ganadería es uno de los factores que promueven el cambio climático mediante la emisión de metano por parte de los rumiantes. (4,24)
- **Agricultura:** Los sistemas de regadíos crean charcos y zonas húmedas que favorecen la presencia de mosquitos. Además, la intensificación agrícola acrecienta la erosión del terreno, disminuyendo la biodiversidad y los predadores de los vectores. El excesivo uso de herbicidas y pesticidas está provocando la aparición de resistencia frente a ellos por parte de los mosquitos, permitiendo su proliferación, mientras que por otra parte, estas sustancias debilitan el sistema inmune humano haciéndoles más susceptibles. (4,24)
- **Urbanización:** Al aumentar la densidad de población, existe mayor riesgo transmisión, pero tampoco es una relación lineal ya que también se mejoran las condiciones sanitarias, educación etc.

Al fomentarse la urbanización hay que tener especial cuidado con contenedores de agua, desagües y alcantarillas, ya que pueden ser un criadero de vectores. Además, si la urbanización se produce en extrarradios y en zonas rurales fomenta el contacto con vectores y animales huéspedes. (4,25)

- **Construcción de embalses:** Aumentan los ambientes acuáticos, cambiando además los cursos de aguas rápidas por zonas de aguas lentas, las cuales son más favorables para la reproducción de los mosquitos. (24)

D) Socioeconomía:

- **Globalización:** El aumento del comercio internacional, transporte de mercancías, migraciones y turismo ha influido notablemente en la expansión de los vectores. Una persona infectada asintomática puede viajar a otro continente y transmitirlo allí sin ningún problema, siendo una enfermedad importada. Otro ejemplo es el comercio con animales vivos, siendo generalmente animales exóticos.
Respecto a el transporte de mercancías, se ve muy claramente en la expansión del *A. albopictus*, que se asocia a el comercio de neumáticos usados. (3,4,25)
- **Sistema sanitario deficiente y pobreza:** La pobreza impide realizar programas de control y prevención de salud, como pueden

ser las vacunas y las medidas de control de vectores. Al haber peor atención médica la mortalidad y morbilidad se disparan. Además, no hay buena educación, planificación de la distribución urbana. Pero de nuevo, no sigue una relación lineal, ya que el crecimiento económico fomenta el mayor movimiento de personas, animales y mercancías, fomentando la movilidad de vectores y patógenos.

E) Resistencia y adaptación de los microorganismos: Acciones como la sobreprescripción, automedicación y ciclos incompletos de tratamiento fomentan que aparezcan resistencias a los fármacos, fomentando su expansión. Otro tipo de resistencia es el ya comentado a los pesticidas y herbicidas.^(2,24)

A pesar de que la temperatura y precipitaciones son esenciales para que un vector habite en una región determinada, son necesarios otros factores que consigan que el mosquito llegue hasta allí, como por ejemplo el comercio y turismo internacional en caso de *Aedes*. Es decir, una región puede tener las condiciones óptimas para albergar un vector, pero hace falta un factor precipitante que lleve el vector hasta ese territorio. Además, una vez llegue a ese determinado lugar, son fundamentales el sistema sanitario y la vigilancia epidemiológica, lo cual se ve claramente en el caso de la malaria, donde la campaña antipalúdica fue fundamental e incluso erradicó el mosquito *Anopheles* de gran parte del planeta.^(4,27)

Una vez visto algunos de los factores más importantes para el desarrollo y distribución de los mosquitos, podemos concluir que no es un proceso basado únicamente en la temperatura media terrestre, si no que se interrelaciona con múltiples variables, donde además cada una de ellas tiene una alta variabilidad. No podemos utilizar modelos simplistas, si no que tenemos que ver todo desde un punto de vista más generalista y holístico, lo cual complica mucho la creación de modelos que predigan la distribución con exactitud.^(3,4)

Cada género tiene diferencias en cómo ha sido su distribución, mecanismos de expansión y en sus predicciones futuras. Se profundizará en algunos de los vectores más importantes, viendo su historia, cómo se distribuyen ahora mismo y las predicciones de su futuro, explicando sus aspectos más relevantes.

6.1 ANOPHELES Y LA MALARIA

La historia de la malaria es una de las más estudiadas, pudiendo ver en ella la importancia de un buen sistema sanitario y un correcto control epidemiológico en la erradicación de un vector y por tanto de una enfermedad.

A principios del siglo XX la malaria se transmitía por toda Europa, llegando incluso a países del norte tales como Dinamarca, Suecia o Finlandia. Además de encontrarse en Europa, la enfermedad se distribuía por todo el planeta, destacando las zonas tropicales al tener condiciones climatológicas idóneas para el mosquito.

Tras la Segunda Guerra Mundial, la OMS instauró a nivel internacional el programa de control vectorial contra el paludismo, donde se usaron múltiples

medidas para erradicar el vector, como por ejemplo la cloroquina y el DTT (dicloro difenil tricloroetano) que es un potente insecticida.

Este plan antipalúdico fue la primera intervención sanitaria española basada en criterios epidemiológicos, pudiendo ver que con un control y tratamiento precoz de la enfermedad es posible evitar brotes de malaria e incluso acabar con los vectores.

Se consiguió erradicar la enfermedad en múltiples países del mundo, destacando fuera de los trópicos (Europa, Asia occidental, Norteamérica, norte de África y Australia) tal y como podemos ver en la figura 8. Sin embargo, el empleo masivo de DTT ocasionó efectos medioambientales nocivos, tras lo cual fue prohibido.

A pesar de ello, la erradicación en los trópicos (destacando África) no fue posible, por lo que optaron por convivir con el mosquito, utilizando medidas de control como mosquiteras, insecticidas, además de un diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad.^(3,25,27,28)

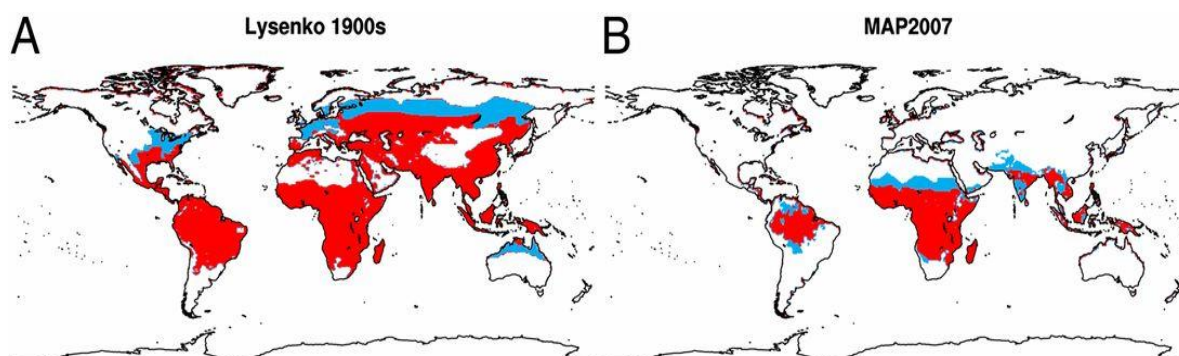
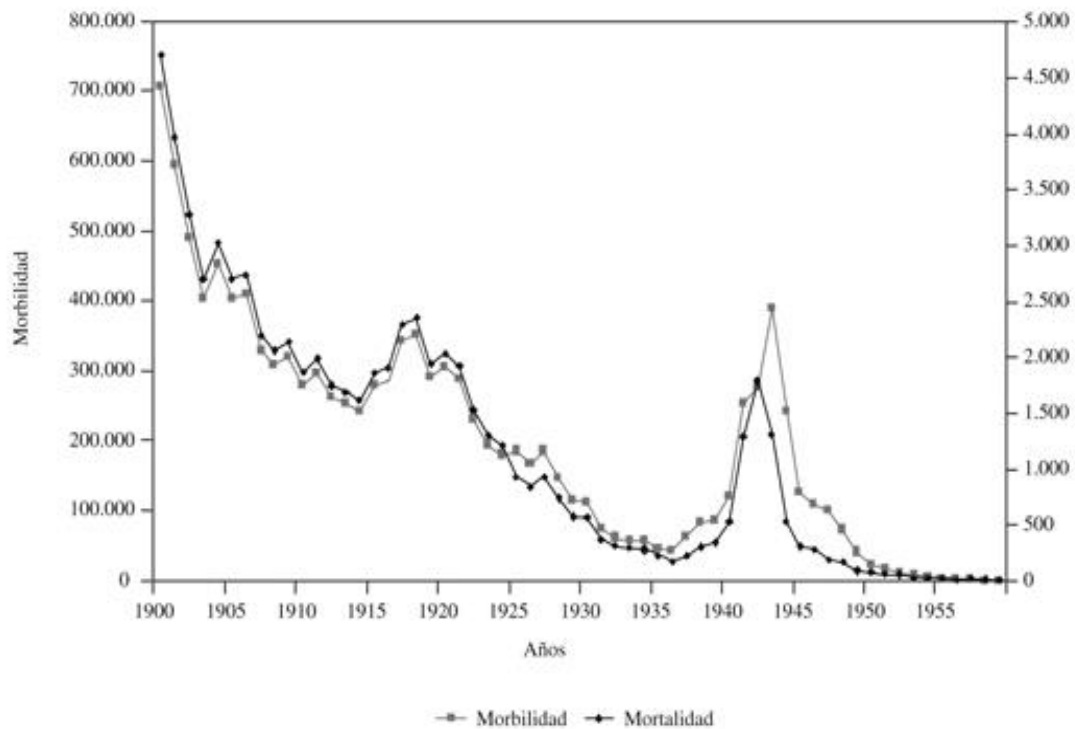


Figura 8: Distribución de la malaria en los años 1900 (A) y 2007 (B). El color rojo indica zona endémica, azul epidémica y blanco sin riesgo. Se observa el éxito de la campaña antipalúdica, existiendo una erradicación casi total del paludismo en los extratrópicos.

(28)

El último caso de paludismo autóctono en España fue en 1961. Finalmente, en 1964 se consiguió el certificado de erradicación. Desde entonces todos los casos han sido exportados, aunque se ha visto un posible caso autóctono de *P. ovale* en Alcalá de Henares, aunque existen dudas de si es exportado al estar cerca del aeródromo de Torrejón de Ardoz.^(3,25)

Podemos ver el efecto real del proceso de erradicación del paludismo en España en la siguiente gráfica (gráfica 3), viendo como la morbilidad y mortalidad por malaria disminuyeron hasta llegar a cifras en torno a cero, reflejando el éxito de la campaña antipalúdica.⁽²⁷⁾



Gráfica 3: Morbilidad y mortalidad palúdica en España (1900-1959) ⁽²⁷⁾

Debido a la intensa erradicación de la malaria en los extratrópicos, el 90% de los casos y el 92% de las muertes por paludismo se concentran en la zona subsahariana, destacando el parásito *P. falciparum*, el cual es el más letal. ⁽²⁹⁾

El hecho de que la malaria esté prácticamente erradicada fuera de los trópicos no es sinónimo de que el género *Anopheles* no esté presente en dichos territorios. Muchos paludólogos denominan esta situación como “anofelismo sin malaria”, ya que muchos territorios conviven con el mosquito pero no existe transmisión de la enfermedad, como es el caso de Europa.

Existen unas 400 especies dentro del género *Anopheles*, dentro de las cuales 70 transmiten la enfermedad, pero solo son relevantes unas 40. Estas especies no se encuentran distribuidas de manera homogénea en el planeta (figura 9) ^(24,27).

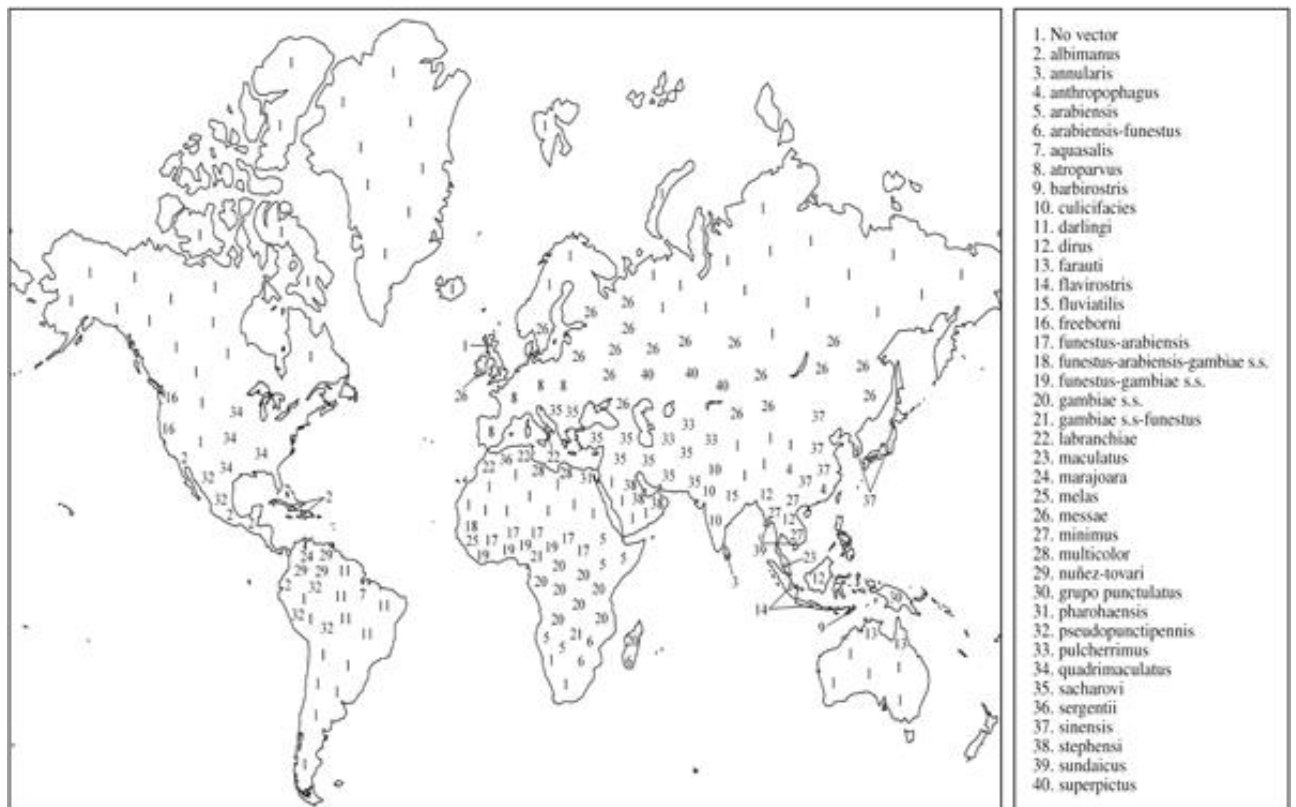


Figura 9: Distribución mundial de los diferentes vectores palúdicos. ⁽²⁷⁾

Como podemos ver en la figura 9, la especie principal actual en España es *Anopheles artroparvus*, el cual a priori solo transmite los patógenos benignos de paludismo (*P. ovale* y *P. vivax*). En cambio, en África subsahariana destacan especies como *Anopheles gambiae*, transmisores de *P. falciparum*, el cual es un patógeno mucho más letal.⁽²⁶⁾

En España se registran de media unos 400 casos anuales importados desde África, sobre todo en verano. No se han detectado casos autóctonos tras la erradicación del paludismo en el siglo pasado.⁽²⁵⁾

Actualmente, alrededor del 99% de los casos de malaria notificados cada año en la UE están relacionados con viajes a zonas donde la enfermedad todavía es endémica, destacando África. La transmisión local de la malaria es inusual, aunque posible en aquellas áreas donde están presentes mosquitos del género *Anopheles* (figura 10)⁽³⁰⁾

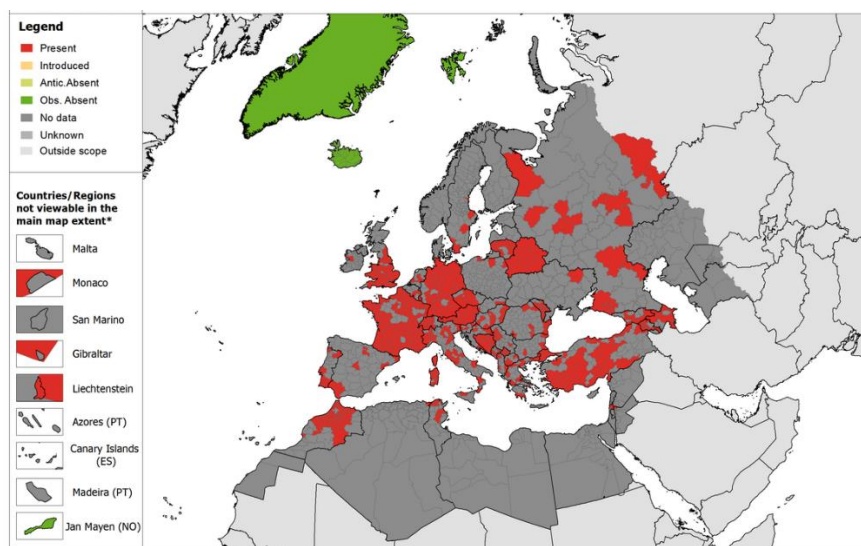


Figura 10: Distribución de *A.atroparvus* en Europa en Marzo de 2021. ⁽³¹⁾

PREDICCIONES ^(3,24,27)

Existen diferentes simuladores que, utilizando variables como la temperatura y humedad, aplicando modelos estadísticos, predicen cómo será la distribución del paludismo. Un ejemplo de ello es la figura 11, donde se predice la situación en el año 2080 basándose principalmente en la emisión de gases de efecto invernadero, habiendo 4 posibles escenarios según el RCP. A mayor RCP mayor temperatura y según este estudio, mayor distribución de la enfermedad.

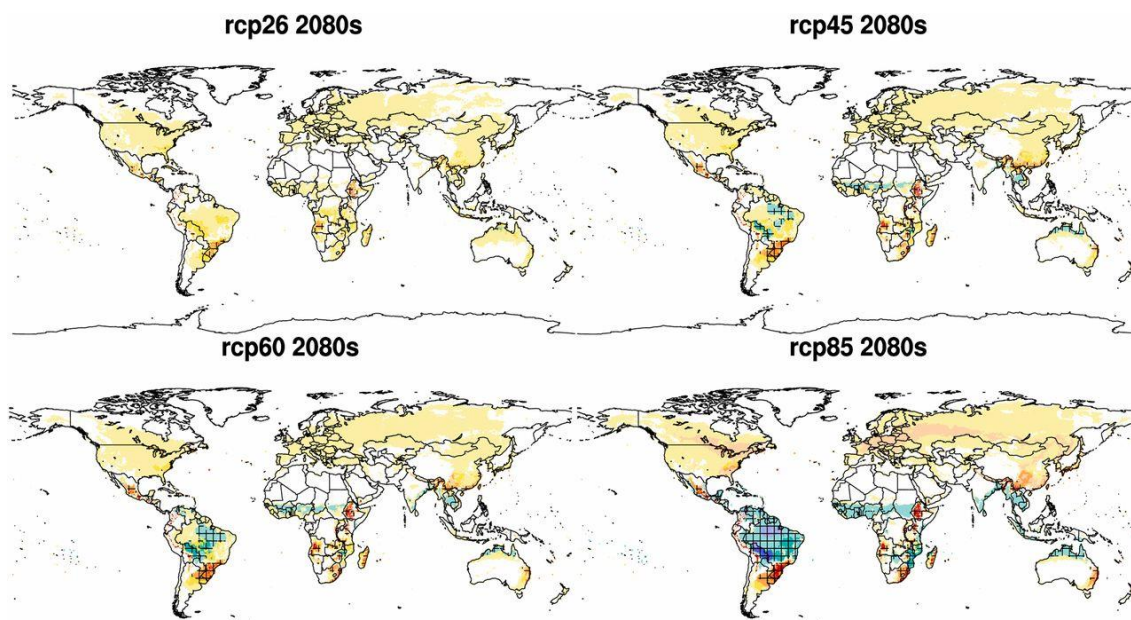


Figura 11: Distribución del paludismo según la emisión de gases de efecto invernadero, utilizando como indicador el RCP. A mayor saturación indica mayor presencia de la enfermedad. ⁽²⁷⁾

En la mayoría de modelos se predice un incremento de la distribución de *Anopheles* y en consecuencia del paludismo. A pesar de ello, algunos modelos sostienen que se producirá una disminución de dicha distribución y de paludismo, por lo que no existe unanimidad.

Esto refleja la dificultad en la evaluación del impacto real y de realizar predicciones sobre la distribución del vector, ya que hay muchos factores implicados además del aumento de la temperatura, los cuales se interrelacionan entre sí.

En el siglo pasado fue fundamental el sistema sanitario y el control epidemiológico del vector, provocando un descenso global de la enfermedad, por lo que si los modelos se hubiesen basado únicamente en la temperatura para predecir lo que sucedería, se hubiesen equivocado.

Por lo tanto, solo podemos afirmar que el cambio climático está afectando a la distribución del vector y enfermedad, pero no conocemos bien cómo.

Respecto a España, se considera que existe un bajo potencial de que exista paludismo endémico por varios factores:

- Nivel socio-económico alto: Se ha visto una fuerte asociación negativa entre riesgo de paludismo y PIB nacional, es decir, a mayor PIB menor riesgo de malaria.
- Buen sistema sanitario y sistema de vigilancia epidemiológica.
- El vector principal es *A.atroparvus*, el cual en principio solo transmite los patógenos benignos de paludismo (*P. vivax* y *P. ovale*).
- No es el escenario climático y ecológico idóneo, aunque podría cambiar debido a la emisión de gases efecto invernadero.

A pesar de esto, existe riesgo ya que debido al comercio y turismo internacional es posible que lleguen otras cepas de *Plasmodium* y otros vectores palúdicos, siendo muy probable debido a la cercanía con el continente africano. Por ello se deben extremar las medidas preventivas fronterizas y fomentar la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica entre otras medidas.

6.2 AEDES

- ***A. aegypti***: Se trata de una especie originaria de África, procedente de la región de Etiopía, aunque se especula también sobre su posible origen en Madagascar. Se expandió a América en barriles de agua transportados por barcos durante las primeras colonizaciones europeas. Una vez en América se adaptó muy bien sobre todo en núcleos urbanos, estableciéndose como un vector endémico.

En el siglo XX ya se encontraba en la cuenca mediterránea, pero a mediados de siglo, debido a las campañas de control de la malaria se logró su erradicación de Europa. No obstante, en los últimos años está volviendo a resurgir en zonas donde ya estaba erradicado, destacando la reintroducción en Madeira. ^(3, 31)

- ***A. albopictus* (mosquito tigre)**: Originario del sudeste asiático. A lo largo del siglo XIX colonizó islas de los océanos Índico y Pacífico. Es en el siglo XX cuando se expandió por el resto del planeta, llegando a América del norte, América del sur, África etc.

Llega a Europa en 1979, a Albania, proveniente de China. Después continúa expandiéndose por el resto de Europa, estando claramente establecido en Italia y llegando finalmente a España en 2004, al detectarse por primera vez en Cataluña.

Esta rápida propagación se basa en el comercio internacional, destacando el transporte de neumáticos usados, además de su elevada plasticidad biológica y su alta adaptación a climas templados. ^(24, 31)

Actualmente, tanto *A. aegypti* como *A. albopictus* son prevalentes a lo largo de todo el año en los trópicos, ya que allí el clima es óptimo para estos vectores. La idoneidad climática disminuye a lo largo del gradiente latitudinal, siendo prevalentes durante menos meses del año como podemos ver en la figura 12:

Se aprecia como podemos encontrar estos vectores durante los 12 meses del año en los trópicos, mientras que cuando nos alejamos del ecuador la prevalencia disminuye a menos meses, siendo estos los meses más calurosos.

A pesar de que los 2 se encuentran principalmente en los trópicos, *A. albopictus* también se encuentra ampliamente distribuido en los climas subtropicales. Esto es debido a su gran plasticidad ecológica, su adaptación al entorno urbano y a la capacidad de entrar en diapausa. Además, *A. albopictus* tiene unos rangos térmicos óptimos menores que el *A. aegypti*, permitiéndole vivir mejor en zonas templadas. ^(3,24,31)

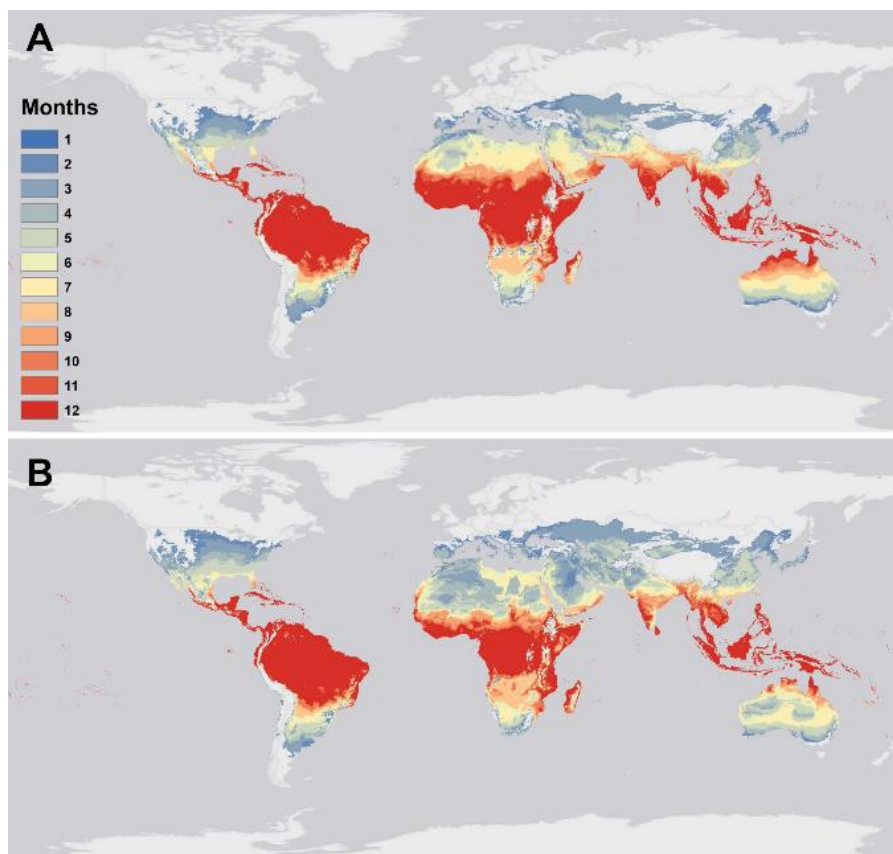


Figura 12: Distribución de *A. aegypti* (A) y *A. albopictus* (B) a lo largo del año. ⁽²⁶⁾

En las figuras 13 y 14 podemos ver la diferencia en la distribución en Europa entre *A. aegypti* y *A. albopictus*, siendo este último mucho más prevalente, convirtiéndose en la principal preocupación en la transmisión de enfermedades.

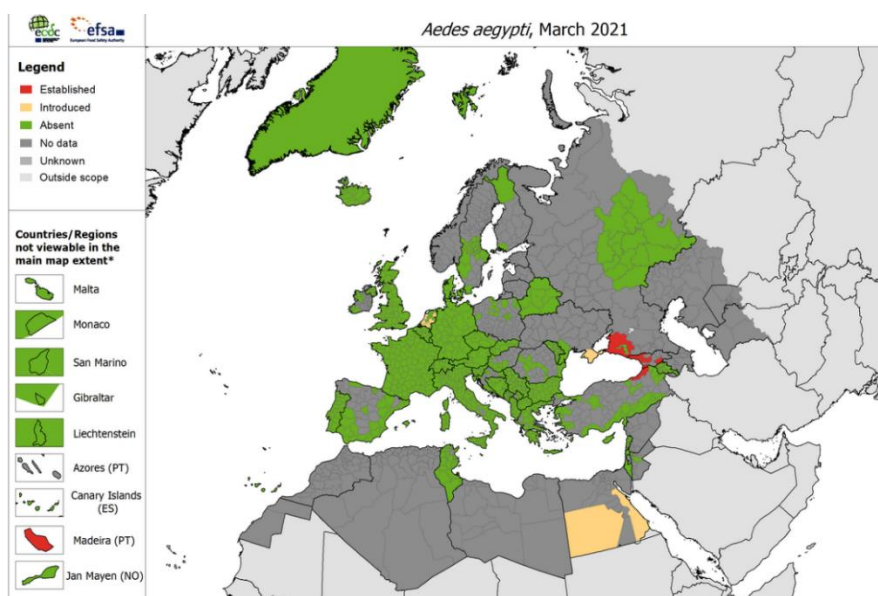


Figura 13: Distribución de *A. aegypti* a marzo de 2021 ⁽³²⁾

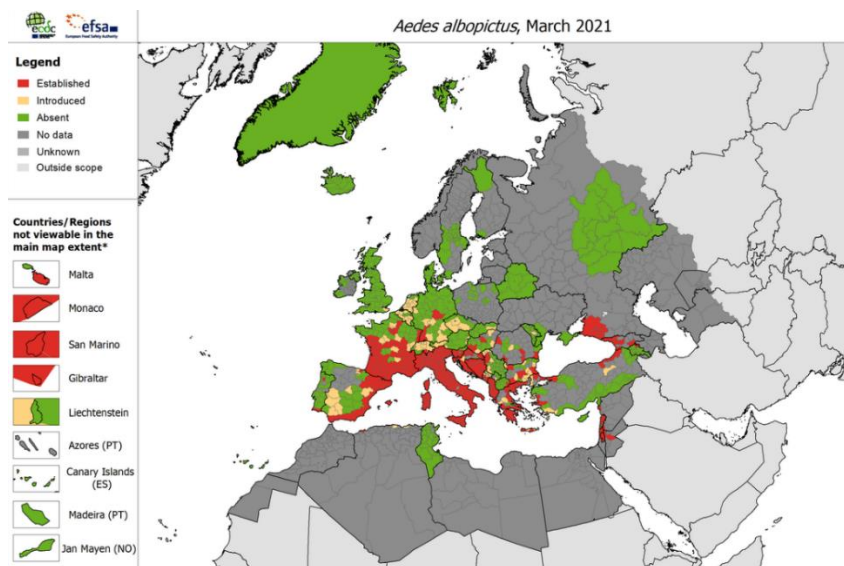


Figura 14: Distribución *A. albopictus* a marzo de 2021. ⁽³³⁾

PREDICCIONES ^(2,25)

Dentro de los mosquitos, *Aedes* es probablemente el género donde más estudios y modelos se han realizado para poder predecir la futura distribución global. Al igual que en resto de vectores, su expansión es un proceso multifactorial, pero en este caso, se ha estudiado muy bien la relación entre la temperatura y la expansión del vector. Además, existen marcadas diferencias entre las especies principales ya que tienen niveles térmicos óptimos diferentes, siendo el *A. Aegypti* una especie más tropical que el *A. albopictus*.

Como veremos en las imágenes 8 y 9 y en las tablas 2, 3 y 4, la relación entre temperatura y distribución geográfica de los vectores no es lineal, ya que si las temperaturas son muy elevadas pueden ser perjudiciales para el mosquito. Además, hay que tener en cuenta el resto de factores involucrados en éste proceso, siendo fundamentales en este género la urbanización, viajes y comercio internacional.

Se prevé una expansión latitudinal (desde zonas tropicales a templadas) y altitudinal (a más metros por encima del nivel del mar). Es un proceso extremadamente complejo, necesitando nuevos modelos sofisticados y más exactos, que incluyan más variables además de la temperatura. Vamos a analizar un modelo que hace predicciones de la distribución de *A. aegypti* y *A. albopictus* para los años 2050 y 2080 (figura 15).

Se predice una posible distribución para 2050 y 2080 según la situación de los gases de efecto invernadero, estando indicado por RCP, haciendo una comparativa entre RCP 2,6 y RCP 8,5.

Para el año **2050** se espera que las 2 especies de *Aedes* se expandan por las regiones templadas, siendo prevalentes 2 meses más en dichas zonas respecto a la situación actual. En los trópicos la temperatura será aún más idónea, incluso en altitudes donde antes no podían vivir.

A pesar de que se espera un aumento neto del número de *Aedes*, si tomamos de referencia RCP 2,6, en el caso de *A.albopictus* se prevé que el cambio climático va a acabar con la idoneidad en zonas como el sureste asiático y África occidental ya que la temperatura superará la temperatura límite superior del vector (29,4 grados), no siendo viable su supervivencia. Por tanto, vemos como el aumento de la temperatura beneficiará más a *A. aegypti* ya que sus temperaturas óptimas son superiores (34 grados).

Esto se acentúa cuando utilizamos el modelo con RCP 8,5. Vemos como *A. albopictus* desaparece en zonas tropicales, destacando el norte de Australia, la cuenca del Amazonas, África central y el sur de Asia. Mientras que *A. aegypti* no se ve afectado negativamente ante este aumento de temperatura.

Para el año **2080** *A. aegypti* y *A. albopictus* divergen aún más, viéndose como *A. albopictus* disminuye en los climas tropicales, sobre todo cuando RCP de 8,5. Aunque en menor medida, también se puede notar un leve descenso de *A. aegypti* en trópicos cuando RCP 8,5, pero no es un descenso tan marcado y relevante como *A. albopictus*.

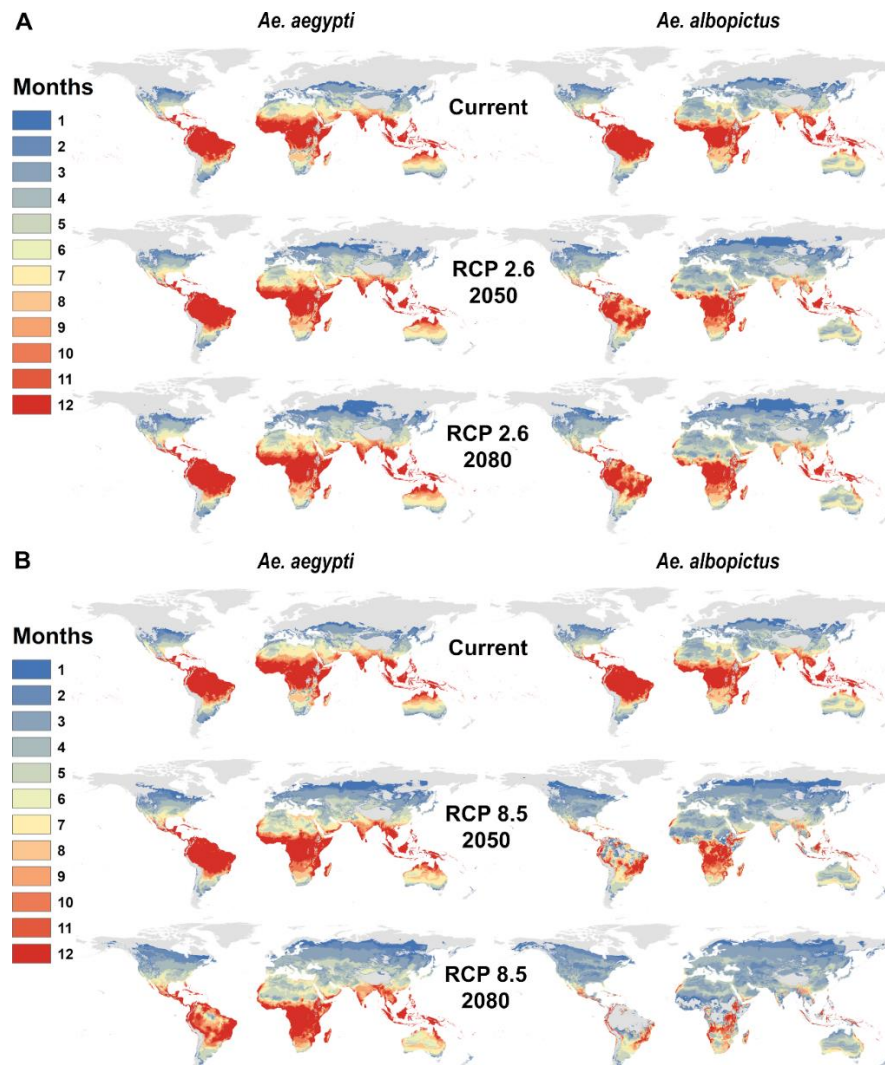


Figura 15: Posible distribución de *A. aegypti* y *A. albopictus* en 2050 y 2080 para un RCP 2,6 y RCP 8,5. ⁽²⁶⁾

Además de ver la futura distribución del género *Aedes* en forma mapa, en la figura 16 podemos analizar el aumento neto de población en riesgo ante estos vectores

Vemos como en el año **2050** habrá un incremento neto de población en riesgo, tanto para *A. aegypti* como para *A. albopictus*, siendo más marcado cuanto mayor RCP. Debido al carácter más tropical del *A. aegypti*, vemos como a mayores RCP aumenta mucho más el valor neto de población en riesgo respecto al *A. albopictus*.

En el año **2080** vemos una divergencia más marcada. Cuanto más severo sea el cambio climático (mayores RCP), aumentará más el número de personas expuestas para el *A. aegypti*, sin embargo para el *A. albopictus* hay un punto de inflexión donde la temperatura es tan alta que el numero neto de personas en riesgo disminuye, estando su escenario idóneo entre RCP 4,5 y 6,0. Esto es debido a que se super el límite térmico superior (29,4 grados).

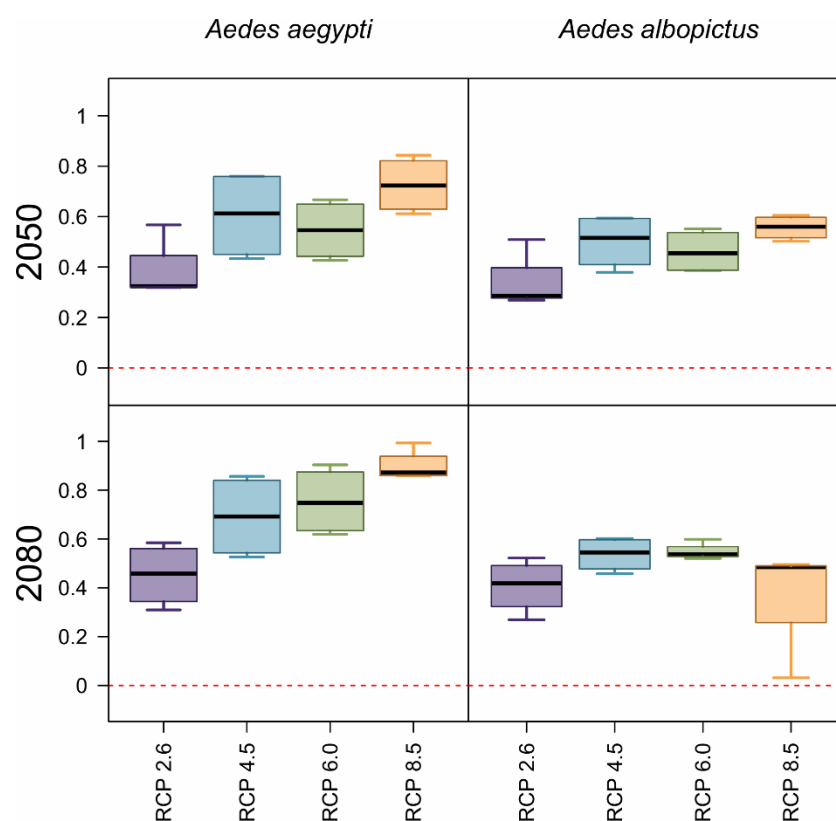


Figura 16: Población neta en riesgo para *A. aegypti* y *A. albopictus*. El valor neto se da en miles de millones. Es una predicción para los años 2050 y 2080 en 4 escenarios posibles de RCP. ⁽²⁶⁾

En este estudio se profundiza por regiones, examinando el cambio de población en riesgo según el aumento de la temperatura. Se ratifica el concepto de que el incremento de la temperatura no fomenta la distribución de los vectores de manera lineal, apreciándose las ya explicadas diferencias entre *A. aegypti* y *A. albopictus* (tablas 6 y 7 respectivamente)

- ***Aedes aegypti***: Tanto en 2050 como en 2080, se predice un incremento de la población en riesgo, siendo mayor cuanto mayor RCP, excepto para el Caribe, donde las temperaturas pueden llegar a ser tan altas que incluso perjudique al *A. aegypti*. Los mayores aumentos de población en riesgo se encuentran en Europa, este de Asia, América central, este de África, Estados Unidos y Canadá.

Este aumento global se debe al ya explicado límite térmico superior del *A. aegypti*, siendo de 34 grados, temperatura lo suficientemente alta para que no sea superada y por tanto no perjudique la supervivencia del vector.

Region	Current	2050				2080			
		2.6	4.5	6.0	8.5	2.6	4.5	6.0	8.5
Asia (Central)	69.9	8.4	10.5	9.9	12.2	8.1	11.8	12.5	15.6
Asia (East)	1,321.9	42.5	49.2	46.4	58.9	38.8	56.7	61.9	72.7
Asia (High Income Pacific)	164.0	-0.5	0+	-0.5	0.7	-0.6	0.6	1.0	1.7
Asia (South)	1,666.4	-0.1	1.6	0.7	3.7	-0.5	3.4	4.3	8.2
Asia (Southeast)	593.9	-2.1	0+	-0.6	2.3	-2.4	1.6	2.6	5.5
Australasia	12.9	3.6	5.7	5.3	6.7	4.3	6.2	6.9	8.0
Caribbean	40.4	-1.8	-1.7	-1.7	-1.6	-1.8	-1.6	-1.6	-1.5
Europe (Central)	22.7	44.2	71.8	69.0	83.3	59.0	79.3	85.5	90.6
Europe (Eastern)	41.3	57.9	110.4	93.5	133.9	80.0	124.7	130.7	156.2
Europe (Western)	114.6	47.2	132	112.0	166.8	90.3	156.4	180.8	220.9
Latin America (Andean)	31.3	2.8	3.4	3.3	4.0	2.6	3.9	4.1	5.5
Latin America (Central)	160.3	20.4	24.6	23.4	36	18.4	34.6	39.0	61.1
Latin America (Southern)	42.8	8.1	8.9	8.8	9.9	7.6	9.6	10.2	12.8
Latin America (Tropical)	181.8	19.2	19.5	19.5	19.6	18.9	19.6	19.7	19.8
North Africa & Middle East	439.5	19.7	24.1	23.8	27.2	19.3	25.9	27.3	30.3
North America (High Income)	281.9	36.2	48.3	42.6	55.0	37.8	53.6	57.1	62.8
Oceania	6.2	0.3	0.6	0.5	0.8	0.2	0.8	0.9	1.5
Sub-Saharan Africa (Central)	115.6	5.7	6.8	6.5	7.8	5.3	7.7	8.3	9.5
Sub-Saharan Africa (East)	274.8	48.8	63.7	59.1	72.2	44.7	70.8	76.6	90.9
Sub-Saharan Africa (Southern)	46.1	23.6	25.8	25.6	26.7	23.4	26.7	27.1	28.0
Sub-Saharan Africa (West)	384.0	-0.9	-0.7	-0.8	-0.7	-0.9	-0.6	-0.6	-0.4

Tabla 6: Incremento o descenso neto de población en riesgo ante *A. aegypti* expresado en millones de personas. Se hace una predicción en los años 2050 y 2080 para 4 posibles escenarios utilizando RCP (2.6, 4.5, 6.0, 8.5) ⁽²⁶⁾

- ***Aedes albopictus***: En este vector hay más variabilidad entre las diferentes regiones. Respecto a Europa, se prevé un aumento neto del número de personas en riesgo en 2050 y 2080, tanto para RCP bajas como altas. Otros territorios donde se producirá un incremento serán América central, África oriental, Asia oriental, Estados Unidos y Canadá.

Por otra parte, disminuirá el número de personas en riesgo en regiones como África occidental, América latina tropical, Asia meridional y el sudeste asiático, siendo muy marcado en 2080 con RCP altos. Esto es debido a que se supera el límite térmico del *A. albopictus* (29,4 grados)

Region	Current	2050				2080			
		2.6	4.5	6.0	8.5	2.6	4.5	6.0	8.5
Asia (Central)	75.7	5.0	6.9	6.4	8.8	4.7	8.1	9.1	11.2
Asia (East)	1,367.0	16.1	20.8	18.9	25.2	15.0	24.0	26.5	32.4
Asia (High Income Pacific)	167.7	-2.6	-2.3	-2.6	-2.0	-2.7	-2.1	-1.9	-2.8
Asia (South)	1,673.8	-3.2	-1.7	-2.3	0+	-3.5	-0.5	-0.3	-19.1
Asia (Southeast)	602.5	-5.3	-3.8	-4.0	-6.7	-5.4	-8.5	-20.1	-124.8
Australasia	16.6	3.2	3.9	3.8	4.5	3.3	4.2	4.7	5.3
Caribbean	40.8	-1.8	-1.8	-1.8	-1.8	-1.9	-1.8	-1.8	-2.3
Europe (Central)	44.8	51.3	65.0	65.1	68.3	60.6	67.8	68.9	70.7
Europe (Eastern)	70.4	84.0	116.6	104.2	123.1	101.4	122.0	123.3	129.9
Europe (Western)	135.3	98.5	179.8	161.4	208.9	149.2	199.4	215.3	243.0
Latin America (Andean)	33.9	1.6	2.2	2.0	2.6	1.6	2.6	2.7	2.5
Latin America (Central)	179.1	21.9	27.0	27.9	31.1	17.6	29.7	30.3	23.6
Latin America (Southern)	50.4	3.2	3.6	3.6	4.8	2.8	4.2	4.9	7.6
Latin America (Tropical)	203.0	-1.5	-2.0	-1.6	-6.0	-1.5	-5.6	-8.0	-26.3
North Africa & Middle East	455.0	10.6	13.0	12.9	14.2	10.4	13.5	14.1	11.8
North America (High Income)	311.6	20.6	28.4	26.0	32.1	22.6	31.6	32.3	34.7
Oceania	6.8	0.5	0.8	0.6	1.0	0.4	0.9	1.0	0.8
Sub-Saharan Africa (Central)	120.8	2.8	3.5	3.3	4.2	2.5	4.1	4.4	-3.8
Sub-Saharan Africa (East)	320.2	30.3	39.1	36.3	42.4	27.9	41.8	42.8	34.2
Sub-Saharan Africa (Southern)	70.1	3.4	3.8	3.8	3.9	3.4	4.0	4.0	4.3
Sub-Saharan Africa (West)	384.9	-1.4	-1.5	-1.5	-2.0	-1.4	-1.9	-3.5	-59.0

Tabla 7: Incremento o descenso neto de población en riesgo ante *A. albopictus* expresado en millones de personas. Se hace una predicción en los años 2050 y 2080 para 4 posibles escenarios utilizando RCP (2.6, 4.5, 6.0, 8.5) ⁽²⁶⁾

Por último, podemos ver tabla 8 los 10 territorios donde se prevé que se producirá el mayor incremento de personas en riesgo ante estos vectores. Esta predicción se ha realizado basándonos en el peor de los casos, siendo un RCP de 8,5 en el año 2080.

Destaca Europa, tanto para *A. aegypti* como para *A. albopictus*, existiendo un incremento mayor de *A. aegypti*, concordando con lo anteriormente explicado.

<i>Aedes aegypti</i>		<i>Aedes albopictus</i>	
1. Europe (Western)	224 (220.9)	1. Europe (Western)	246.2 (243)
2. Europe (Eastern)	156.4 (156.2)	2. Europe (Eastern)	130.1 (129.9)
3. Sub-Saharan Africa (East)	92.8 (90.9)	3. Europe (Central)	71 (70.7)
4. Europe (Central)	90.9 (90.6)	4. Sub-Saharan Africa (East)	58.1 (34.2)
5. Asia (East)	81.7 (72.7)	5. Latin America (Central)	51.9 (23.6)
6. North America (High Income)	65.7 (62.8)	6. Asia (East)	41.4 (32.4)
7. Latin America (Central)	62 (61.1)	7. North America (High Income)	37.7 (34.7)
8. North Africa & Middle East	34.3 (30.3)	8. North Africa & Middle East	19.4 (11.8)
9. Sub-Saharan Africa (Southern)	28 (28)	9. Asia (South)	12.1 (-19.1)
10. Latin America (Tropical)	21.7 (19.8)	10. Asia (Central)	11.2 (11.2)
Total (across all 21 regions)	951.3 (899.7)	Total (across all 21 regions)	721.1 (373.9)

Tabla 8: Ranking de los 10 territorios con mayor incremento de personas en riesgo ante *A. aegypti* y *A. albopictus*. Se expresa en millones de personas, siendo los paréntesis el cambio neto. La predicción se basa en un RCP 8,5 para el año 2080. ⁽²⁶⁾

Aunque parezca paradójico, la mitigación parcial del cambio climático (RCP intermedios) puede ser contraproducente, ya que a pesar de evitar el aumento de *A. aegypti*, *A. albopictus* seguiría en límites térmicos óptimos, aumentando tanto *A. aegypti* como *A. albopictus*.

En cambio, si no se corrige nada el cambio climático (RCP elevados) podría ser favorecedor, ya que superaríamos los límites térmicos de *A. albopictus* y por tanto disminuirían en algunos territorios, aunque el *A. aegypti* seguiría en alza.

Si se consiguiese una mitigación total del cambio climático, igualando el estado de épocas preindustriales, evitaríamos la diseminación de los 2 mosquitos, pero es un escenario muy idílico e imposible.

Uno de los problemas que surge en la diseminación de *Aedes* es que llegan a territorios donde hay personas con pocos antecedentes inmunitarios, ya que no han estado en contacto anteriormente con ninguno de los patógenos que transmiten, existiendo alto riesgo de generar brotes. Esto es especialmente preocupante en Europa.

Podemos concluir con todos estos datos que en el próximo siglo el cambio climático provocará una gran expansión del género *Aedes*, aumentando consecuentemente la carga mundial del dengue, zika y Chikunguña. Pero este incremento no es lineal, ya que mientras que aumenta en algunos territorios disminuye en otros.

A pesar de todo, nuestros modelos no se corresponden a la realidad al 100% ya que hay más factores como los biológicos, sociales, urbanización etc. Además, los mosquitos son animales con una plasticidad genética elevada, siendo posible que se adapten al incremento de temperaturas, elevándose el límite térmico superior, produciéndose una selección natural sobre ellos, aspecto el cual no tienen en cuenta los modelos predictivos.

6.3 CULEX

Este mosquito es un importante transmisor de encefalitis víricas, destacando el virus del Nilo occidental (VNO). Una peculiaridad de este virus es que las aves son el principal reservorio, por lo que no es un ciclo cerrado entre humanos y mosquitos, dificultando el estudio del vector y de la enfermedad.

El género *Culex* ha sido y es un vector muy distribuido geográficamente, teniendo una importante capacidad para generar brotes en un periodo corto de tiempo, destacando dos brotes del VNO: (23, 24, 33)

- Brote en Israel: En 1998 las cigüeñas infectadas procedentes de África pasaron por Israel durante su ruta migratoria estival, causando este importante brote
- Brote en Nueva York: Sucedió en el verano de 1999 y se asoció con una alta mortalidad en cuervos y pájaros exóticos en el zoológico del Bronx. A partir de ahí se expandió rápidamente al resto de EEUU y Canadá mediante las aves migratorias infectadas.

Esto nos da una idea de cómo las aves tienen una alta capacidad para propagar el virus en poco tiempo y a largas distancias, complicando aún más el estudio de esta enfermedad y dificultando hacer predicciones certeras.

Actualmente, el género *Culex* se encuentra ampliamente distribuido por todo el mundo, siendo la especie *C.pipiens* la predominante en el hemisferio norte y el *C.quinquefasciatus* en el hemisferio sur. Podemos encontrar por casi toda Europa la especie *C.pipiens* (figura 17), considerándose endémico en España, siendo la costa catalana el primer lugar donde fue detectado. (34,35)

Al estar presente el mosquito en España, existe un alto riesgo de transmisión del VNO ya que España es un lugar de paso clave en la migración de las aves procedentes de África, las cuales portal al VNO. Desde principios del siglo XXI se han detectado brotes en Andalucía, Extremadura, Cataluña y las dos Castillas. Un ejemplo actual es el del verano del 2020, donde siete personas murieron en Andalucía debido a picaduras del mosquito *Culex* infectado con el VNO, y decenas fueron infectadas. Además, en el 2021 se ha detectado la circulación del VNO en aves silvestres en Extremadura. (36,37)

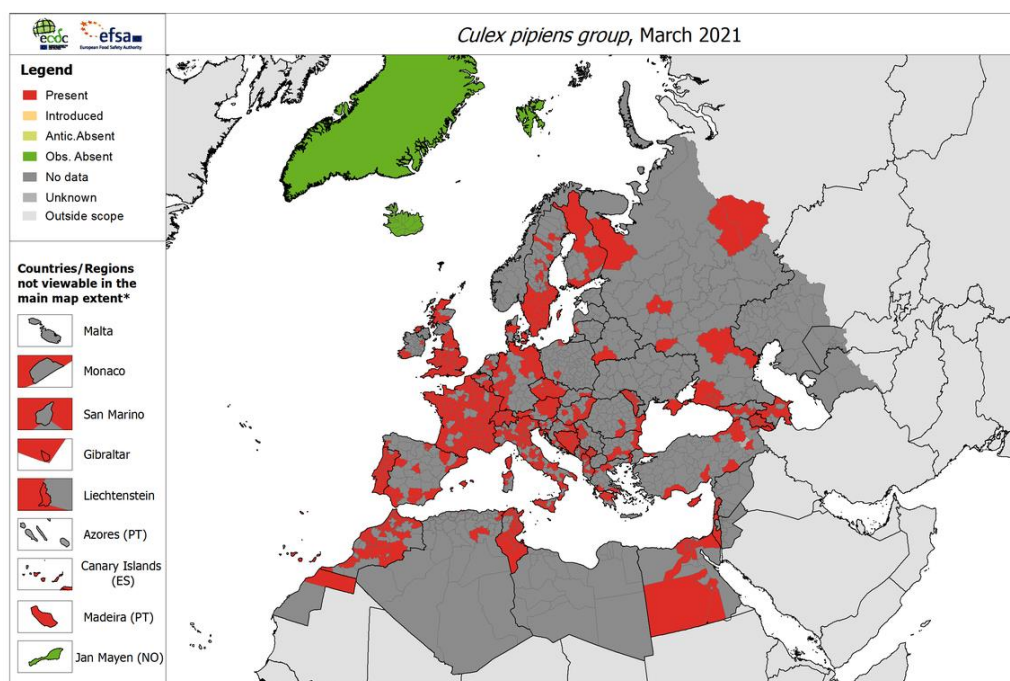


Figura 17: Distribución de *Culex pipiens* en Europa, marzo 2021 (38)

PREDICCIONES

El mosquito *Culex* ya es uno de los vectores más distribuidos de todo el mundo, por lo que su expansión no será tan llamativa como la de otros mosquitos como por ejemplo el género *Aedes*.

Esta situación se plantea como un gran problema de salud pública que a corto plazo seguirá dependiendo del control de mosquitos, educación sanitaria y nuevas terapias, ya que no hay una gran inversión económica en la creación de la vacuna contra el VNO. (39)

7. MÉTODOS CONTRA LAS ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR MOSQUITOS.

Dentro de las medidas preventivas frente a las enfermedades transmitidas por mosquitos podemos diferenciar aquellas que van encaminadas a evitar la picadura de los mosquitos, de las que van destinadas a combatir la enfermedad, de las que están orientadas a interrumpir el ciclo vital del virus en su hospedador. Entre las primeras, que no discutiremos en este trabajo, se encuentran las siguientes: ⁽⁵³⁾

- Insecticidas y repelentes
- Uso de camisas de manga y pantalones largos.
- Tratar con permetrina la ropa
- Mosquiteras
- Cierre de puertas y ventanas y uso de mallas en estas.
- Vaciar objetos que contengan agua, como los floreros y los platos de debajo de las macetas

Estas medidas de control son útiles y consiguen disminuir las picaduras, pero no logran evitar completamente la exposición. Además, debido a la gran plasticidad genómica de los mosquitos cada vez existen más resistencias a insecticidas y repelentes. Es por ello que para una lucha eficaz contra estas enfermedades se deben aplicar otras estrategias tales como las vacunas o la interrupción del ciclo vital del virus en los mosquitos, que pasamos a desarrollar.

Por ello se deben desarrollar nuevas estrategias de prevención, tales como las vacunas y la modificación genética de los mosquitos. Estas nuevas medidas deben combinarse con las tradicionales para optimizar la protección. ⁽⁵⁴⁾

7.1 VACUNAS

La vacunación protege a los humanos de las patologías transmitidas por mosquitos, es decir, no evita la exposición, pero si la enfermedad. Es un método muy rentable y eficaz, por lo que se deben desarrollar nuevas vacunas, sobre todo para enfermedades muy prevalentes como la malaria, dengue y chikungunya. La vacunación es, junto con el acceso al agua potable, una de las dos medidas socio-sanitarias más rentables, y como estamos viendo con la pandemia del SARS-CoV2, capaz de cambiar el mundo.

7.1.1 Fiebre amarilla ⁽⁵⁵⁾

La única vacuna disponible comercialmente (YF-VAX) se basa en una cepa viral atenuada (cepa 17D-204). Con una sola inyección subcutánea o intramuscular consigue una eficacia en torno al 100%.

Todas las personas de entre 9 meses y 59 años que vivan o vayan a viajar a un territorio endémico de fiebre amarilla deben vacunarse, tras lo cual reciben un “Certificado Internacional de Vacunación o Profilaxis” (tarjeta amarilla) sellado y firmado, el cual se mantiene vigente durante 10 años.

7.1.2 Malaria

Teniendo en cuenta las previsiones de crecimiento de la población mundial en los próximos años y los efectos del cambio climático, se espera que el número de personas en riesgo de contraer la malaria aumente. Este riesgo se incrementa por la aparición de resistencias a fármacos antimaláricos y a los 4 insecticidas más utilizados (piretroides, organoclorados, organofosforados y carbamatos).

Todo esto acarrea pérdidas humanas y económicas, haciendo evidente la necesidad de introducir nuevas medidas tales como una vacuna efectiva y accesible.

A mediados del siglo XX se ensayó la inmunización de roedores utilizando esporozoitos irradiados, consiguiendo una protección completa a la exposición de esporozoitos viables. También se experimentó con picaduras de *Anopheles* infectados y atenuados con radiación, pero en este caso no hubo una respuesta eficaz. Desde entonces han existido múltiples enfoques y mecanismos de acción para desarrollar una vacuna:

- Inmunización con esporozoitos irradiados o atenuados genéticamente.
- Vacunas basadas en subunidades de esporozoitos, destacando la proteína CS. Corresponde a la vacuna RTS,S.
- Inmunización con ADN y/o vectores virales para inducir a las células T.
- Vacunas basadas en toxinas parasitarias como puede ser la toxina GPI.
- Uso de antígenos de mosquitos como vacunas que bloquean la transmisión.

Las que poseen una mayor eficacia son las que actúan en la fase preeritrocitaria, siendo las vacunas basadas en la inoculación de esporozoitos atenuados y las vacunas basadas en subunidades de esporozoitos. ^(55,56)

Vacuna RTS,S/AS01 (Mosquirix): Es una de las vacunas más prometedoras ya que ha completado la evaluación de la fase 3 con éxito. Actúa contra *P. falciparum* pero no protege ante *P. vivax*.

La mayor carga de mortalidad por malaria en los países subsaharianos se concentra en la franja de edad de niños menores de 5 años, siendo este el grupo prioritario de la vacunación. Se recomienda una serie inicial de 3 dosis con un intervalo de 4 semanas entre ellas, seguida de una cuarta dosis 18 meses después de la tercera. La primera dosis debe administrarse a los 5 meses de edad, debiendo dar la tercera antes de los 9 meses de vida.

Se ha demostrado una eficacia con las 4 dosis del 39% para el paludismo clínico y un 31,5% para el paludismo grave (menor número de hospitalizaciones y anemia grave). En cambio, los niños que no recibieron una cuarta dosis no consiguieron protección contra la malaria grave. Por tanto, estos resultados reflejan la importancia de una cuarta dosis de la vacuna.

Los efectos secundarios se producen dentro de los 7 días posteriores a la vacunación, existiendo casos de convulsiones febriles, meningitis y malaria

cerebral, aunque se ha visto que la mayoría de ellos casos tenían una causa bacteriana. ⁽⁵⁵⁾

La vacuna Mosquirix es la que mayor eficacia ha obtenido hasta la fecha pero se ha desarrollado la vacuna **R21/Matrix M** en los laboratorios de la Universidad de Oxford. La OMS realizó un estudio en Burkina Faso obteniendo una eficacia vacunal del 75%, siendo una vacuna muy esperanzadora. ⁽⁵⁷⁾

7.1.3 Virus del Nilo Occidental ^(58,59)

Actualmente no existen vacunas disponibles para uso humano. El problema es que no hay interés comercial al existir un mercado muy pequeño desde el punto de vista económico, retrasando su desarrollo y comercialización. A pesar de esto, se está investigando en nuevas vacunas, encontrándose varias en fase I y II en Estados Unidos.

En cambio, existen vacunas autorizadas para uso equino, donde encontramos 2 vacunas:

- PreveNile: utiliza el virus vacunal de la fiebre amarilla, formándose una quimera con el VNO mediante tecnología molecular. Se consigue una alta eficacia, siendo una vacuna muy recomendada
- Recombitek: Es una vacuna recombinante que utiliza un vector modificado

El hecho de que estén autorizadas vacunas para animales abre la puerta a que puedan existir vacunas humanas en el futuro, lo cual depende principalmente de una importante inversión económica.

7.1.4 Dengue ^(60, 61, 62)

Actualmente varias vacunas se encuentran en una etapa clínica y preclínica de desarrollo (Tabla 9).

La primera vacuna autorizada se registró en 2015 bajo el nombre de Dengvaxia y se encuentra autorizada en 19 países. Es una vacuna que contiene 4 virus vivos atenuados, representando a los serotipos 1, 2, 3 y 4 del dengue (vacuna tetravalente).

	Fase experimental	Tipo de vacuna
Sanofi Pasteur(Dengvaxia)	Ensayos clínicos fase III	Vacuna de virus vivos atenuados
INH-USA y Merck (TV003/TV005)	Fase Clínica II	Virus Vivos atenuados; DENV2 quimérico
Takeda Vaccines, Inc. (DENVax, TDV)	Fase clínica III	DENV-2 Atenuado, DENV1-3 quiméricos
WRAIR y GSK (TDENV)	Ensayos clínicos de primera fase	Virus vivos atenuados

Tabla 9: Principales vacunas de dengue en desarrollo ⁽⁶¹⁾

La OMS recomienda aplicar esta vacuna en países con una carga de enfermedad alta, es decir, una seroprevalencia de aproximadamente el 80%. Si la población tiene una seroprevalencia entre el 50% y el 70% pueden vacunarse, pero el impacto del programa de vacunación puede ser menor. En territorios con una seroprevalencia inferior al 50% no está recomendada la vacunación. Además, su uso se limita a personas de entre 9 y 45 años.

Se dan 3 dosis (inicio, 6 y 12 meses) y se permite la coadministración con otras vacunas. Varios estudios han demostrado una alta eficacia, tanto para el dengue clínico como para el dengue grave. Respecto a los efectos secundarios, los eventos adversos graves son poco frecuentes, siendo el eritema e hinchazón los efectos secundarios más comunes.

7.1.5 Zika ^(61,63)

Aunque actualmente no existe ninguna vacuna autorizada frente al virus del Zika, hay múltiples ensayos clínicos en marcha con diversas candidatas (tabla 2). Hay varias estrategias para el desarrollo de la vacuna, tales como vacunas vivas atenuadas, inactivadas, vacunas ADN, vacunas con vectores virales etc.

De momento se deben utilizar las medidas de control tradicionales como el uso de mosquiteras, insecticidas y en este caso métodos de barrera ya que existe transmisión sexual.

Vacunas de Zika en desarrollo²⁷

	Fase experimental	Tipo de vacuna
National Institutes of Health	Ensayos clínicos de primera fase	Vacuna de ADN, Virus de Zika atenuados
Inovio	Ensayos clínicos de primera fase	Vacuna de ADN
Walter Reed Army Institute of Research and Sanofi Pasteur	Ensayos clínicos de primera fase	Virus inactivados
Bharat Institute	Estudios preclínicos en animales	Virus inactivado purificado; virus-como partículas que expresan poliproteína
Butantan Institute	Ensayos clínicos de primera fase	Vacuna vectorizada con virus del dengue que expresa membrana precursora y proteínas de la envoltura; virus purificado inactivado
NewLink genetics	Estudios preclínicos en animales	Virus purificado inactivado
Pax Vax	Estudios preclínicos en animales	Virus purificado inactivado
Novavax	Estudios preclínicos en animales	Vacuna de proteínas de nanopartículas
Replikins	Estudios preclínicos en animales	Vacuna sintética de péptidos
Pharos biological	Estudios preclínicos en animales	Vacuna de ADN
Bharat	Estudios preclínicos en animales	Virus inactivado purificado; partículas que expresan poliproteínas de tipo viral

Tabla 10: Vacunas de Zika en desarrollo ⁽⁶¹⁾

7.1.6 Chikungunya ^(55,61)

Se están llevando a cabo varios ensayos preclínicos y clínicos que utilizan varios tipos de vacunas (Tabla 11), aunque ninguna tiene autorización comercial hasta la fecha.

Un ejemplo es la vacuna viva recombinante basada en el virus del sarampión (cepa Schwartz), en la que con 2 dosis se vio una seroconversión del 100% para todos los participantes, teniendo un buen perfil de seguridad sin existir eventos adversos graves. Esta vacuna es una de las más prometedoras.

Vacunas de Chikungunya en desarrollo

	Fase experimental	Tipo de vacuna
USAMRIID Salk Institute for Chikungunya Biological Studies	Ensayos clínicos de segunda fase (completada)	Virus Atenuados por pasajes en cultivo celular
NIAID	Ensayos clínicos de segunda fase	Partículas similares a virus (VLP)
USAMRIID	Ensayos clínicos de primera fase	Virus inactivados
Themis Bioscience	Estudios clínicos de primera fase	Virus recombinante del sarampión (cepa Schwartz) que expresa VLPs

Tabla 11: Vacunas de Chikungunya en desarrollo ⁽⁶¹⁾

7.2 OTRAS ESTRATEGIAS DE CONTROL VECTORIAL

Estas técnicas no se basan en generar inmunidad contra los arbovirus como sucede en el caso de las vacunas, si no en romper el ciclo de las enfermedades transmitidas por mosquitos mediante la eliminación de estos vectores. Todo ello se debe realizar con conciencia ecológica, buscando alternativas que no sean dañinas para el medio ambiente.

7.2.1 Mosquitos estériles ^(54,64,65)

Esta estrategia se basa en esterilizar mosquitos macho por medio de radiación. Los machos son capaces de producir esperma y fertilizar los huevos, pero se formarán crías que morirán antes de llegar a la etapa adulta ya que nacen defectuosas.

No se deben liberar hembras irradiadas entre los machos irradiado ya que esto provoca un aumento de hembras en el medio ambiente, incrementándose la transmisión de enfermedades y además, interfiere con la cópula con machos irradiados ya que compiten con las hembras salvajes. La separación manual de hembras es laboriosa y puede haber algún error humano, por ello se han desarrollado modificaciones genéticas que provocan la muerte de las hembras en alguna etapa de su vida, liberándose únicamente machos.

El problema es que estos mosquitos irradiados resultan poco atractivos para la hembra, por lo que no se aparean con frecuencia.

Una solución propuesta es modificar genéticamente a los mosquitos macho (mosquitos transgénicos) introduciéndoles un “gen letal” que afecta únicamente a hembras. Cuando este mosquito tenga descendencia (serán portadores del gen), las crías morirán antes de llegar a la vida adulta en caso de ser hembras. Es una forma de esterilizar a los mosquitos ya que consigues que no haya

descendencia capaz de sobrevivir, pero en este caso los mosquitos macho si son atractivos para las hembras.

Al ser técnicas específicas de cada especie, no daña al medio ambiente, ya que solo afecta a la especie en concreto, no alterando la ecología de otros mosquitos.

7.2.2 Gen drive / CRISPR

Se basa en técnicas de ingeniería genética, modificando o insertando información genética en el ADN del mosquito. Se pueden crear diversos efectos en el mosquito, uno de ellos es la esterilidad mediante el “gen letal” anteriormente explicado. Otros posibles efectos son la creación de mosquitos resistentes a los patógenos o mosquitos que solo sean capaces de producir mosquitos macho.

Esto se realiza mediante técnicas CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats). Son secuencias cortas de ADN que se repiten con regularidad y contienen secuencias palindrómicas (leen igual en las 2 direcciones). Los nuevos genes resultantes pasarán a la siguiente generación de manera sucesiva, siendo cada vez más frecuente en la población, produciéndose un “reemplazo poblacional” (figura 18), produciéndose una aceleración de la transmisión del gen modificado a casi toda la población en pocas generaciones.

Si se introduce en el mosquito *Anopheles* un gen que le confiere resistencia frente a *Plasmodium spp*, las siguientes generaciones heredarán esta propiedad, hasta que en un determinado momento toda la población sea resistente. ^(54,65)

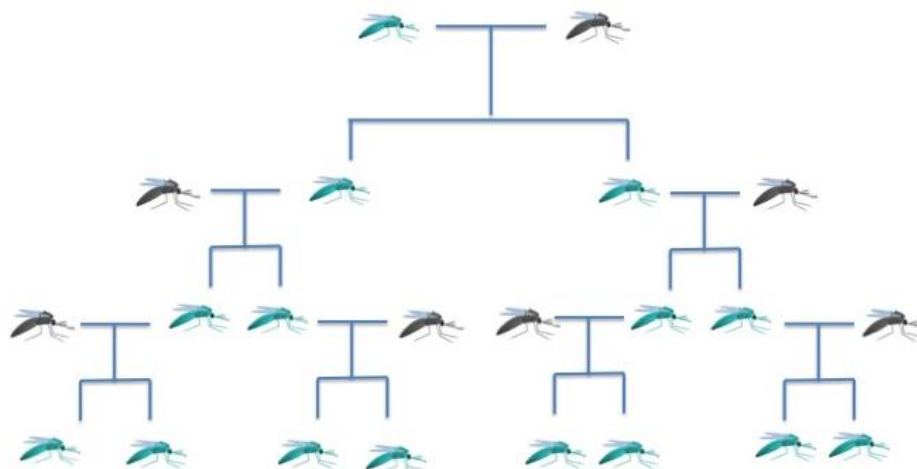


Figura 18: Herencia de la edición genética en mosquitos. El mosquito azul representa el modificado genéticamente mediante técnicas CRISPR. ⁽⁶⁵⁾

Un ejemplo actual es la liberación de 750 millones de mosquitos modificados genéticamente en Florida mediante la empresa Oxitec. Los machos de la especie *A. aegypti* modificados genéticamente (variante OX513A) pueden emparejarse con hembras de *A. aegypti* pero no se producen crías viables, ya que se mueren a los días de nacer. Es decir, se bloquea el crecimiento poblacional de los mosquitos. ^(66,67)

7.2.3 Bacterias cómplices – *Wolbachia* ^(65,68,69)

Se utiliza la bacteria *Wolbachia*, la cual es simbiótica con múltiples insectos, estando presente hasta en el 60% de los insectos de nuestro entorno, incluyendo mosquitos. Es transmitida solo por los insectos hembra, y puede inhibir el desarrollo de microorganismos en el insecto.

Esta bacteria no vive de forma natural en el mosquito *A. aegypti*, ya que si tuviera esta bacteria en su cuerpo sería incapaz de transmitir arbovirus como el dengue o el zika.

Por lo tanto el objetivo es introducir a las poblaciones de *A. aegypti* dicha bacteria, ya que cuando se apareen la bacteria se transmite de generación en generación, hasta que finalmente toda la población de mosquitos sea portadora de esta bacteria.

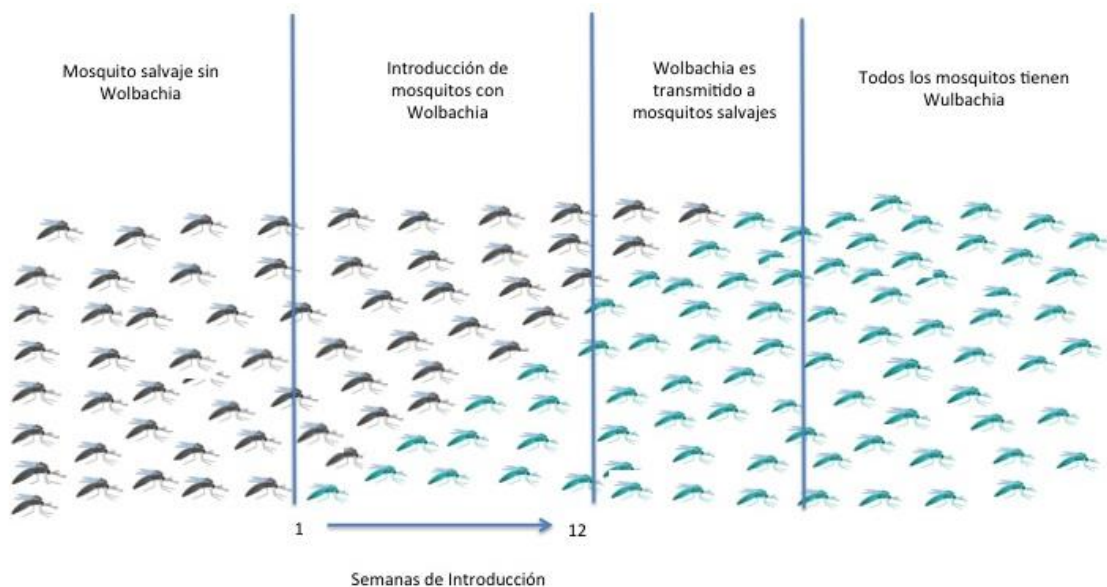


Figura 19: Transmisión de la bacteria *Wolbachia* entre generaciones de mosquitos *A. aegypti*.
(65)

8. CONCLUSIONES

Los mosquitos transmisores de enfermedades constituyen un gran problema de salud a nivel mundial gracias a su gran capacidad de propagación de enfermedades. Este problema se prevé que aumentará en los próximos años debido al cambio climático.

Las enfermedades transmitidas por estos vectores son potencialmente letales y aunque actualmente no sean demasiado prevalentes en Europa, deben ser estudiadas y comenzar a tenerse en mente a la hora de realizar un diagnóstico diferencial ya que probablemente sean más frecuentes en los próximos años.

El incremento de la temperatura terrestre modifica la fisiología y ciclo vital de los mosquitos, donde a mayor temperatura mayor distribución de estos, expandiéndose fuera de los trópicos. A pesar de esto, no existe una relación lineal entre temperatura y prevalencia del mosquito ya que un incremento elevado puede ser letal al superar el límite térmico superior de cada especie.

Esto se ve reflejado en la especie *A. albopictus* ya que si la temperatura se incrementa demasiado puede provocar su desaparición en los trópicos al superarse su límite térmico superior (29,4 °C) mientras que para la especie *A. aegypti* no existiría tal problema al tener un límite térmico superior de 34 °C, estableciéndose tanto en los trópicos como fuera de ellos.

Además, su fisiología no depende únicamente de la temperatura, siendo fundamentales otros factores como la pluviosidad, turismo, globalización, urbanización y deforestación, siendo por tanto un proceso multifactorial donde estas variables tampoco tienen una relación lineal, dificultando la realización de modelos predictivos.

Otro hecho que complica la realización de predicciones es la presencia de más huéspedes en la cadena epidemiológica, como sucede en el mosquito *Culex* ya que las aves migratorias constituyen un gran reservorio del Virus del Nilo Occidental, influyendo de manera importante en la expansión de los patógenos.

En **conclusión**, es muy difícil realizar predicciones certeras sobre la futura distribución de estos vectores ya que no es posible evaluar ni interrelacionar eficazmente todas las variables existentes. Además, los nuevos tratamientos y medidas de control pueden cambiar toda la situación global, como por ejemplo los nuevos métodos genéticos de control de mosquitos y las nuevas vacunas, viendo su clara importancia actualmente en la vacuna contra el SARS-CoV-2.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Murray, Rosenthal P. Microbiología médica. Séptima ed. Elsevier; 2013. 549–556 y 826–828 p.
2. López-Latorre MA, Neira M. (Diptera : Culicidae) mosquito transmisor de arbovirosis humanas. Rev Ecuat Med Cienc Biol. 2016;37(2):11–21.
3. Calle AI, Marí RB, Heras E De, Lucientes J, Molina R. Cambio climático en España y su influencia en las enfermedades de transmisión vectorial Climate Chage in Spain and its Influence on Vector-Transmitted Diseases Alterações climáticas em Espanha e a sua influência nas doenças detransmissão vetorial. 2017;17(1):70–86.
4. Franklins LHV, Jones KE, Redding DW, Abubakar I. The effect of global change on mosquito-borne disease. Lancet Infect Dis [Internet]. 2019;19(9):e302–12. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30161-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30161-6)
5. Chordá Olmos FA. Biología de Mosquitos (Diptera: Culicidae) en enclaves representativos de la Comunidad Valenciana. 2014;537. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10550/35297>
6. Sopena Pérez-Argüelles B. Transmisión vertical del virus del dengue en el Aedes aegypti, Perú. Cuad bioética. 1992;3(10):45–8.
7. CEIP. Aedes aegypti y Aedes albopictus. Salud Esc CEIP [Internet]. 2016;19:89. Disponible en: https://www.ceip.edu.uy/documentos/galerias/prensa/1243/pre_aedes_aegypti.pdf
8. Melero Alcívar R. Aedes aegypti [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 12]. Disponible en: <https://fundacionio.com/salud-io/one-health/entomologia-para-todos/aedes/aedes-aegypti/>
9. CREAM, CEAB-CSIC IMA. Mosquitos transmisores de enfermedades [Internet]. 2017. Disponible en: <http://www.mosquitoalert.com/sobre-mosquitos/mosquito-transmisores-de-enfermedades/>
10. Rey JR, Lounibos P. Ecología de Aedes aegypti y Aedes albopictus en América y transmisión enfermedades. Biomedica. 2015;35(2):177–85.
11. Alcívar RM. Mosquito tigre, Aedes albopictus. Mosq Alert [Internet]. 2017; Disponible en: <http://www.mosquitoalert.com/sobre-mosquitos/mosquito-tigre/>
12. Unda. FAQ sobre el mosquito tigre Aedes albopictus. Com Segum y Control enfermedades Transm por mosquitos. 2012;32.
13. CDC. Mosquito Life Cycle Aedes aegypti. Natl Cent Emerg Zoonotic Infect Dis [Internet]. 2012;1–2. Disponible en: <https://www.cdc.gov/zika/pdfs/MosquitoLifecycle.pdf>

14. EcuRed. *Culex pipiens* [Internet]. 2019. Disponible en: https://www.ecured.cu/Culex_pipiens
15. Alert M. *Culex pipiens*, mosquito común [Internet]. 2017. 2017. Disponible en: <http://www.mosquitoalert.com/sobre-mosquitos/culex-pipiens/#:~:text=Típicamente%2C Culex pipiens es un,oxígeno disuelto en el agua.>
16. Evangelina LM. Virus patógenos de Culícidos: diversidad, patología, transmisión y espectro hospedador. *J Chem Inf Model*. 2013;53(9):1689–99.
17. Torres-Estrada JL, Rodríguez MH. Señales físico químicas involucradas en la búsqueda de hospederos y en la inducción de picadura por mosquitos. *Salud Publica Mex*. 2003;45(6):497–505.
18. Aranda C. El mosquito común, un compañero indeseable en nuestras vidas. 2017; Disponible en: <https://www.isglobal.org/healthisglobal/-/custom-blog-portlet/el-mosquito-comun-un-companero-indeseable-en-nuestras-vidas/5083982/8301>
19. Moodle. Características Generales. MoodleDocs [Internet]. 2017;1–9. Disponible en: https://docs.moodle.org/all/es/Características_de_Moodle_3.4
20. Melero Alcívar R. *Anopheles* [Internet]. 2017. Disponible en: <https://fundacionio.com/salud-io/one-health/entomologia-para-todos/anopheles/>
21. Granados PD. *Anopheles* el mayor asesino del mundo no supera los 10 milímetros. 2017;
22. Malaria S against. *Anopheles artroparvus*. 2021; Disponible en: <http://scientistsagainstmalaria.net/vector/anopheles-atroparvus>
23. Quintero D, Osorio J, Martínez M. Competencia vectorial: Consideraciones entomológicas y su influencia sobre la epidemiología del dengue. *latreia*. 2010;23(2):146–56.
24. Jimenez-Clavero MÁ. Virosis animales y cambio climático : La lengua azul y la fiebre de Nilo Occidental como paradigmas Monografía XXIV : Cambio climático. AR Martínez Fernández.
25. López-Vélez R, Moreno RM. Cambio climático en España y riesgo de enfermedades infecciosas y parasitarias transmitidas por artrópodos y roedores. Vol. 79, *Revista Espanola de Salud Publica*. 2005.
26. Ryan SJ, Carlson CJ, Mordecai EA, Johnson LR. Global expansion and redistribution of Aedes-borne virus transmission risk with climate change. *bioRxiv*. 2017;1–20.

27. Marí RB, Peydró RJ. Malaria en España: Aspectos entomológicos y perspectivas de futuro. *Rev Esp Salud Publica*. 2008;82(5):467–79.
28. Caminade C, Kovats S, Rocklov J, Tompkins AM, Morse AP, Colón-González FJ, et al. Impact of climate change on global malaria distribution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(9):3286–91.
29. Ucd UCDT, Col A. Paludismo. *OMS*. 2017;13–4.
30. ECDC. Distribución geográfica en Europa de mosquitos del complejo *Anopheles maculipennis*, vectores de la malaria [Internet]. Higiene ambiental. 2018. Disponible en: <https://higieneambiental.com/control-de-plagas/distribucion-geografica-en-europa-de-mosquitos-del-complejo-anopheles-maculipennis-vectores-de-la-malaria>
31. Maps M. European Centre for Disease Prevention and Control and European Food Safety Authority [Internet]. Stockholm. ECDC. 2021. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/mosquito-maps>
32. Maps M. European Centre for Disease Prevention and Control and European Food Safety Authority [Internet]. ECDC. Stockholm. 2021. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/mosquito-maps>
33. Maps M. European Centre for Disease Prevention and Control and European Food Safety Authority. ECDC Stock [Internet]. 2021; Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/mosquito-maps>
34. European Centre for Disease Prevention and Control and European Food Safety Authority. *Culex pipiens* group - current known distribution: March 2021 [Internet]. Mosquito maps. 2021. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/mosquito-maps>
35. IO F. *Culex* o mosquito común. Walter Reed Biosyst Unit [Internet]. 2020; Disponible en: <https://fundacionio.com/salud-io/one-health/entomologia-para-todos/culex/>
36. Rivas R. Detectan el virus del Nilo Occidental en aves de Extremadura, ¿volverán los brotes en humanos este verano? *NIUS* [Internet]. 2021; Disponible en: https://www.niusdiario.es/ciencia-y-tecnologia/ciencia/detectan-virus-nilo-occidental-aves-extremadura-temor-brotes-humanos_18_3126645403.html

37. García San Miguel Rodríguez-Alarcón L, Fernández-Martínez B, Sierra Moros MJ, Vázquez A, Julián Pachés P, García Villacieros E, Gómez Martín MB, Figuerola Borrás J, Lorusso N, Ramos Aceitero JM, Moro E, de Celis A, Oyonarte S, Mahillo B, Romero González L SSF. Unprecedented increase of West Nile virus neuroinvasive disease, Spain, summer 2020. ISCI [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www.ciberisciii.es/noticias/describen-el-aumento-de-casos-en-espana-de-la-enfermedad-del-virus-del-nilo-occidental>
38. Authority EC for DP and C and EFS. Culex pipiens group - current known distribution: March 2021 [Internet]. Mosquito maps. 2021. Disponible en : <https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/mosquito-maps>
39. Weaver SC, Reisen WK. Amenazas arbovirales presentes y futuras Resumen. Vol. 85. 2021. 1–36 p.
40. Iñigo Gredilla Zubiría, Javier Villanueva MUG del T. Infecciosas y microbiología. In: Eduardo Franco Díez, Borja Ruiz Mateos JCP, editor. AMIR. 14th ed. 2020. p. 146–9.
41. Pereira Lorenzo Á, Pérez Ríos M. Epidemiología y tratamiento del paludismo. Offarm Farm y Soc. 2002;21(6):110–6.
42. Margarita M, Zamora C. Malaria and hemoglobin S: resistance or protection? Medisur. 2018;16(4):504–10.
43. Gutiérrez B, Dafa M. Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: revisión a propósito de un caso. Pediatría Atención Primaria [Internet]. 2015;361–8. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra1708111>
44. Miguel-Hernández ÁS, Miguel-Rodríguez AS. Fiebre chikungunya. Gac Medica Bilbao. 2015;112(2):122–6.
45. Salud OM de la. Chikungunya [Internet]. Centro de prensa OMS. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>
46. Torres EM. The viruses of dengue and the host's response. Estud Avanzados. 2008;22(64):33–52.
47. Espinoza MM. Aspectos clínicos de la infección por el virus zika Clinical manifestations of the Zika virus infection. An Fac Med [Internet]. 2017;78(1):79–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i1.13026>
48. Maguiña C, Galán-Rodas E. Acta médica peruana. El virus Zika: una revisión de literatura The Zika virus: a literature review. Acta Médica Peru [Internet]. 2016;33(1):35–41. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172016000100007&lang=pt

49. Rodríguez-Morales AJ. No era suficiente con dengue y chikungunya: Llegó también Zika. *Arch Med*. 2015;11(2):1–4.
50. Rosa. VNO.
51. Restrepo BN. FIEBRE amarilla. *Rev Med Costa Rica*. 1952;11(216):45.
52. Abarca K, Dabanch J, González C, Maggi L, Olivares R, Perret C, et al. 64-68 * Miembros del Comité de Infecciones Emergentes: Fiebre amarilla. *Rev Chil Infect* [Internet]. 2011;18(1):64–8. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v18n1/art09.pdf>
53. Picaridina D. Cómo protegerse de las picaduras de mosquitos. 2016;
54. Wilke ABB, Marrelli MT. Paratransgenesis: A promising new strategy for mosquito vector control. *Parasites and Vectors* [Internet]. 2015;8(1):1–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13071-015-0959-2>
55. Aggarwal A, Garg N. Newer Vaccines against Mosquito-borne Diseases. *Indian J Pediatr*. 2018;85(2):117–23.
56. Monzón Llamas L, Cobos Muñoz D, Merino Amador P. Las vacunas de la malaria y su potencial aportación para el control y eliminación de la enfermedad. *Rev Investig y Educ en Ciencias la Salud*. 2021;6(S1):30–7.
57. Datto MS, Natama MH, Somé A, Traoré O, Rouamba T, Bellamy D, et al. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10287):1809–18.
58. F. CAMBAIR. F.
59. Iyer A V., Kousoulas KG. A review of vaccine approaches for West Nile virus. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(9):4200–23.
60. Hernández M, Santos J. Análisis de la evidencia sobre eficacia y seguridad de la vacuna de dengue CYD-TDV y su potencial registro e implementación en el Programa de Vacunación Universal de México. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2016;58(1):71–83. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=65505>
61. Palomares J, Rodríguez S, Hernández-Andrade L, Hernández I. Vacunas contra el Virus del Dengue , Chikungunya , Zika y Mayaro. *Rev Médico-Científica la Secr Salud Jalisco*. 2018;109–15.
62. Reyes Cadena A. Vacuna de dengue. *Acta Pediátrica México*. 2020;41(2):99.
63. Shan C, Xie X, Shi PY. Zika Virus Vaccine: Progress and Challenges. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2018;24(1):12–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.021>

64. Wilke ABB, de Castro Gomes A, Natal D, Marrelli MT. Control of vector populations using genetically modified mosquitoes. *Rev Saude Publica*. 2009;43(5):869–74.
65. Viera CT. Plan B ¿Eliminar a los mosquitos? [Internet]. Contagium. Disponible en: <http://www.contagium.org/plan-b-eliminar-los-mosquitos/>
66. BBC. Por qué Florida liberará 750 millones de mosquitos modificados genéticamente. *BBC News Mundo* [Internet]. 2020; Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-53858058>
67. Elcacho J. Mosquitos transgénicos en Florida: empieza el experimento, sigue la polémica. *La Vanguard* [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www.lavanguardia.com/natural/20210504/7427597/mosquitos-transgenicos-florida-empieza-experimento-sigue-polemica.html>
68. Iturbe-Ormaetxe I, Walker T, O'Neill SL. Wolbachia and the biological control of mosquito-borne disease. *EMBO Rep* [Internet]. 2011;12(6):508–18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/embor.2011.84>
69. Dengue E. Wolbachia : la bactérie qui rend les moustiques inoffensifs. 2020;

10 AGRADECIMIENTOS

Agradecer a mi tutor Félix Javier Sangari García por el apoyo y ayuda recibida en la realización de este trabajo. También agradecer a mi compañera y amiga Andrea Martinez Rodriguez por su ayuda y apoyo durante toda la carrera.